

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RISPOLEPT CONSTA 25 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
RISPOLEPT CONSTA 37,5 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită  
RISPOLEPT CONSTA 50 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 flacon conține risperidonă 25 mg.  
1 flacon conține risperidonă 37,5 mg.  
1 flacon conține risperidonă 50 mg.

1 ml suspensie reconstituită conține risperidonă 12,5 mg.  
1 ml suspensie reconstituită conține risperidonă 18,75 mg.  
1 ml suspensie reconstituită conține risperidonă 25 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

1 ml suspensie reconstituită conține sodiu 3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

#### *Flacon cu pulbere*

Pulbere cu curgere liberă, albă până la aproape albă.

#### *Seringă preumplută cu solvent pentru reconstituire*

Soluție apoasă limpede, incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

RISPOLEPT CONSTA este indicat pentru tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții stabiliizați în mod curent cu antipsihotice administrate oral.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Adulți*

##### Doză inițială

Pentru majoritatea pacienților doza recomandată este de 25 mg administrată intramuscular, la interval de două săptămâni. Pentru acei pacienți care utilizează oral o doză fixă de risperidonă, timp de două sau mai multe săptămâni, trebuie avută în vedere următoarea schemă de conversie la tratamentul injectabil. Pacienților tratați cu o doză de risperidonă de 4 mg sau mai mică, administrată oral, trebuie să li se administreze RISPOLEPT CONSTA 25 mg, în timp ce la pacienții tratați cu doze mai mari, administrate oral, trebuie avută în vedere o doză mai mare de RISPOLEPT CONSTA, de 37,5 mg.

În cazul pacienților care nu utilizează în prezent risperidonă administrată oral, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament în prealabil pe cale orală, atunci când se optează pentru inițierea administrării intramusculare. Doza inițială recomandată de RISPOLEPT CONSTA este 25 mg, la interval de două săptămâni. La pacienții tratați cu doze orale mai mari de antipsihotic trebuie avută în vedere o doză mai mare de RISPOLEPT CONSTA, de 37,5 mg.

Trebuie asigurată o protecție antipsihotică suficientă cu risperidonă administrată oral sau cu antipsihoticul administrat anterior, în perioada de latență cu durata de trei săptămâni consecutivă administrării primei injecții cu RISPOLEPT CONSTA (vezi pct. 5.2).

RISPOLEPT CONSTA nu trebuie utilizat în exacerbările acute ale schizofreniei, fără asigurarea unei protecții antipsihotice suficiente cu risperidonă administrată oral sau cu antipsihoticul administrat anterior, în timpul perioadei de latență cu durata de trei săptămâni consecutivă administrării injecției cu RISPOLEPT CONSTA.

##### Doza de întreținere

Pentru majoritatea pacienților, doza recomandată este de 25 mg, administrată intramuscular, la interval de două săptămâni. La unii pacienți, dozele eficiente pot fi mai mari, de 37,5 mg sau 50 mg. Creșterea dozei nu trebuie făcută mai frecvent decât la un interval de 4 săptămâni. Efectul ajustării dozei nu trebuie anticipat mai devreme de 3 săptămâni după prima administrare injectabilă cu doza mai mare. În studiile clinice, nu s-a constatat niciun beneficiu suplimentar în cazul dozei de 75 mg. Nu se recomandă doze mai mari de 50 mg, administrate la interval de două săptămâni.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară o ajustare a dozei. Doza recomandată este de 25 mg, administrată intramuscular la interval de două săptămâni. În cazul pacienților care nu utilizează în prezent risperidonă administrată oral, doza recomandată de RISPOLEPT CONSTA este 25 mg, administrată la interval de două săptămâni. Pentru acei pacienți care utilizează oral o doză fixă de risperidonă, timp de două sau mai multe săptămâni, trebuie avută în vedere următoarea schemă de conversie la tratamentul administrat injectabil. Pacienților tratați cu o doză de risperidonă administrată oral, de 4 mg sau mai mică, trebuie să li se administreze RISPOLEPT CONSTA 25 mg, în timp ce la pacienții tratați cu doze mai mari, administrate oral, trebuie avută în vedere o doză mai mare de RISPOLEPT CONSTA, de 37,5 mg.

Trebuie asigurată o protecție antipsihotică suficientă în perioada de latență cu durata de trei săptămâni consecutivă administrării primei injecții cu RISPOLEPT CONSTA (vezi pct. 5.2). Datele clinice privind utilizarea RISPOLEPT CONSTA la vârstnici sunt limitate. RISPOLEPT CONSTA trebuie utilizat cu prudență la vârstnici.

## *Insuficiență hepatică și renală*

RISPOLEPT CONSTA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

Dacă pacienții cu insuficiență hepatică sau renală au nevoie de tratament cu RISPOLEPT CONSTA, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg risperidonă administrată oral de două ori pe zi, în prima săptămână. În a doua săptămână se poate administra 1 mg de două ori pe zi sau 2 mg o dată pe zi. Dacă o doză zilnică totală, administrată oral, de cel puțin 2 mg pe zi este bine tolerată, se poate administra o injecție de RISPOLEPT CONSTA 25 mg la interval de două săptămâni.

Trebuie asigurată o protecție antipsihotică suficientă în perioada de latență cu durata de trei săptămâni consecutivă administrării primei injecții cu RISPOLEPT CONSTA (vezi pct. 5.2).

## *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea RISPOLEPT CONSTA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

RISPOLEPT CONSTA trebuie administrat la interval de două săptămâni prin administrare injectabilă intramuscular profund, în mușchiul deltoid sau mușchiul gluteal, folosind acul cu protecție de siguranță adecvat. Pentru administrarea în mușchiul deltoid, se utilizează acul de 25 mm, alternând injecțiile între cele două brațe. Pentru administrarea în mușchiul gluteal, se utilizează acul de 50 mm, alternând injecțiile între cele două fese. Nu se administrează intravenos (vezi pct. 4.4 și pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru pacienții netratați anterior cu risperidonă, se recomandă determinarea tolerabilității cu risperidonă administrată oral, înainte de inițierea unui tratament cu RISPOLEPT CONSTA (vezi pct. 4.2).

## Vârstnici cu demență

RISPOLEPT CONSTA nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență și, de aceea, nu este indicată utilizarea la acest grup de pacienți. RISPOLEPT CONSTA nu este autorizat pentru tratamentul tulburărilor de comportament generate de demență.

## *Mortalitate crescută la vârstnici cu demență*

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, cu medicamente antipsihotice atipice, inclusiv RISPOLEPT administrat oral, la pacienții vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice s-a observat o mortalitate crescută, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu placebo, efectuate cu RISPOLEPT administrat oral, la acest grup de pacienți, incidența mortalității a fost de 4,0% la pacienții tratați cu RISPOLEPT, în comparație cu 3,1% pentru pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 1,21 (0,7; 2,1). Vârsta medie (intervalul de vârstă) a pacienților care au decedat a fost de 86 ani (intervalul 67-100). Datele rezultate din două studii observaționale mari au demonstrat că pacienții vârstnici cu demență, care sunt tratați cu antipsihotice convenționale, sunt expuși, de asemenea, unui risc ușor crescut de deces, comparativ cu cei care nu sunt tratați. Datele existente sunt insuficiente pentru a da o estimare sigură a mărimii exacte a riscului și cauza riscului crescut nu este cunoscută. Limita până la

care datele de mortalitate crescută rezultate din studiile observaționale pot fi atribuite medicamentului antipsihotic în comparație cu unele caracteristici ale pacienților nu este clară.

#### *Administrare concomitentă cu furosemid*

În studiile clinice controlate cu placebo efectuate pentru RISPOLEPT administrat oral la pacienții vârstnici cu demență, s-a observat o incidență mai mare a mortalității la pacienții tratați cu furosemid concomitent cu risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 ani, intervalul de vârstă 75-97) în comparație cu pacienții tratați numai cu risperidonă (3,1%; vârsta medie 84 ani, intervalul de vârstă 70-96) sau numai cu furosemid (4,1%; vârsta medie 80 ani, intervalul de vârstă 67-90). Creșterea mortalității la pacienții tratați cu furosemid concomitent cu risperidonă s-a observat în două din cele patru studii clinice. Administrarea concomitentă a risperidonei cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice administrate în doze mici) nu a fost asociată cu observații asemănătoare.

Nu a fost identificat niciun mecanism fiziopatologic pentru a explica această descoperire și nu s-a observat un model consecvent pentru cauza decesului. Cu toate acestea, medicamentul trebuie utilizat cu prudență și trebuie avute în vedere riscurile și beneficiile acestei asocieri sau ale unui tratament concomitent cu alte diuretice puternice, înainte de a se lua decizia de a le utiliza. Nu a existat o incidență crescută a mortalității la pacienții care au utilizat alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă. Independent de tratament, deshidratarea a fost un factor general de risc al mortalității și, prin urmare, trebuie evitată cu grijă la pacienții-vârstnici cu demență.

#### Evenimente adverse cerebrovasculare (EACV)

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu unele antipsihotice atipice, la pacienți cu demență a fost observat un risc de aproximativ 3 ori mai mare de evenimente adverse cerebrovasculare. Datele agregate din șase studii clinice cu RISPOLEPT, controlate cu placebo, efectuate predominant la pacienții vârstnici (>65 ani) cu demență, au arătat că EACV (grave și non-grave, combinate) au apărut la 3,3% (33/1009) dintre pacienții tratați cu risperidonă și la 1,2% (8/712) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 2,96 (1,34; 7,50). Mecanismul pentru acest risc crescut nu este cunoscut. Nu poate fi exclus un risc crescut pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. RISPOLEPT CONSTA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale.

#### Hipotensiune arterială ortostatică

Din cauza activității alfa-blocante a risperidonei, poate apărea hipotensiune arterială (ortostatică), în special în perioada inițierii tratamentului. Hipotensiunea arterială semnificativă clinic a fost observată după punerea pe piață, în condițiile administrării concomitente a risperidonei și a tratamentului antihipertensiv. Risperidona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, tulburări de conducere cardiacă, deshidratare, hipovolemie sau boli vasculare cerebrale). Raportul risc/beneficiu al tratamentului ulterior cu RISPOLEPT CONSTA trebuie evaluat, dacă persistă hipotensiunea ortostatică relevantă clinic.

#### Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În contextul utilizării medicamentelor antipsihotice, inclusiv RISPOLEPT CONSTA, au fost raportate cazuri de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. În timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață, agranulocitoza s-a raportat foarte rar (< 1/10000 pacienți).

Pacienții cu istoric de număr scăzut de leucocite clinic semnificativ sau de leucopenie/neutropenie indusă medicamentos trebuie monitorizați pe parcursul primelor luni de terapie și trebuie luată în considerare întreruperea terapiei cu RISPOLEPT CONSTA la primele semne ale unei scăderi clinic semnificative a numărului de leucocite în absența altor factori cauzatori.

Pacienții cu neutropenie clinic semnificativă trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa apariția febrei sau a altor simptome sau semne ale unei infecții și trebuie tratați imediat în cazul în care apar astfel de simptome sau semne. La pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile < 1

$\times 10^9/l$ ) trebuie întrerupt tratamentul cu RISPOLEPT CONSTA, iar numărul de leucocite trebuie urmărit până la restabilire.

#### Diskinezie tardivă/simptome extrapiramidale (DT/SEP)

Medicamentele cu proprietăți de antagonist al receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive, caracterizată prin mișcări ritmice involuntare, predominant la nivelul limbii și/sau la nivelul feței. Debutul simptomelor extrapiramidale este un factor de risc pentru diskinezia tardivă. Dacă apar semne și simptome ale diskineziei tardive, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu orice fel de antipsihotic.

Precauția este justificată la pacienții la care se administrează concomitent atât psihostimulante (de ex. metilfenidat), cât și risperidonă, deoarece pot apărea simptome extrapiramidale atunci când se ajustează unul sau ambele medicamente. Se recomandă retragerea treptată a tratamentului stimulant (vezi pct. 4.5).

#### Sindrom neuroleptic malign (SNM)

În timpul tratamentului cu antipsihotice, s-a raportat apariția sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate nervoasă vegetativă, status al conștienței modificat și concentrații plasmatice crescute ale creatinfosfokinazei. Semnele suplimentare pot include mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută. În acest caz, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a RISPOLEPT CONSTA.

#### Boală Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu când prescriu antipsihotice, inclusiv RISPOLEPT CONSTA, pacienților cu boala Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL). Boala Parkinson se poate agrava în timpul tratamentului cu risperidonă. Pacienții din ambele grupuri pot prezenta un risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamentele antipsihotice; acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Manifestarea acestei sensibilități crescute poate include confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, în plus față de simptomele extrapiramidale.

#### Reacții de hipersensibilitate

Cu toate că tolerabilitatea cu risperidona administrată oral trebuie stabilită înainte de inițierea tratamentului cu RISPOLEPT CONSTA, au fost raportate rar reacții anafilactice după punerea pe piață a medicamentului, la pacienții care au tolerat anterior risperidona administrată oral (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, se întrerupe administrarea RISPOLEPT CONSTA; se inițiază măsuri generale de susținere adecvate din punct de vedere clinic și monitorizarea pacientului până la remisia semnelor și simptomelor (vezi pct. 4.3 și 4.8).

#### Hiperglicemie și diabet zaharat

În timpul tratamentului cu RISPOLEPT CONSTA au fost raportate hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbare a unui diabet zaharat pre-existent. În unele cazuri, a fost raportată creștere ponderală prealabilă, care poate fi considerată factor predispozant. Asocierea cu cetoacidoza a fost raportată foarte rar, iar asocierea cu coma diabetică a fost raportată rar. Se recomandă monitorizare clinică adecvată, în conformitate cu ghidurile de utilizare ale medicamentelor antipsihotice. La pacienții tratați cu orice antipsihotic atipic, inclusiv RISPOLEPT CONSTA, trebuie monitorizate simptomele hiperglicemiei (precum polidipsia, poliuria, polifagia și senzația de slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați permanent, pentru a depista deteriorarea controlului glicemic.

### Creștere ponderală

A fost raportată creștere ponderală semnificativă asociată cu utilizarea RISPOLEPT CONSTA. Greutatea corporală trebuie controlată periodic.

### Hiperprolactinemie

Hiperprolactinemia este o reacție adversă frecventă a tratamentului cu RISPOLEPT CONSTA. La pacienții care prezintă dovezi ale unor reacții adverse posibile asociate cu prolactina (de exemplu. ginecomastie, tulburări menstruale, anovulație, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă, galactoree), se recomandă evaluarea concentrației plasmatice a prolactinei.

Studiile efectuate pe culturi tisulare sugerează că la om, proliferarea celulelor tumorale mamare poate fi stimulată de către prolactină. Cu toate că până acum nu a fost demonstrată nicio asociere clară cu administrarea de antipsihotice în studiile clinice și epidemiologice, se recomandă prudență la pacienții cu antecedente medicale relevante. RISPOLEPT CONSTA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hiperprolactinemie pre-existentă și la pacienții cu eventuale tumori dependente de prolactină.

### Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost foarte rar raportată ulterior punerii pe piață. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență atunci când risperidona este prescrisă pacienților cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute, cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT, bradicardie sau perturbări electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie), deoarece poate crește riscul efectelor aritmogene, precum și în cazul utilizării concomitente a unor medicamente cunoscute pentru efectul lor de prelungire a intervalului QT.

### Convulsii

RISPOLEPT CONSTA trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu antecedente de convulsii sau cu alte afecțiuni care pot reduce, teoretic, pragul convulsivant.

### Priapism

Priapismul poate apărea în timpul tratamentului cu RISPOLEPT CONSTA, din cauza efectelor sale blocante alfa-adrenergice.

### Reglare a temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a reduce temperatura centrală a corpului a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă precauții corespunzătoare în prescrierea RISPOLEPT CONSTA pacienților care se vor afla în circumstanțe ce pot contribui la creșterea temperaturii centrale a corpului, cum sunt exerciții fizice intense, expunerea la temperaturi extreme, tratament concomitent cu substanțe cu acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

### Tromboembolism venos

S-au raportat cazuri de tromboembolism venos (TEV) în timpul utilizării medicamentelor antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu RISPOLEPT CONSTA și trebuie luate măsurile profilactice corespunzătoare.

### Sindrom de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți aflați sub tratament cu blocante alfa 1-adrenergice, inclusiv RISPOLEPT CONSTA (vezi pct. 4.8).

SIFI poate duce la creșterea complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul oftalmolog chirurg trebuie anunțat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a medicamentelor cu efecte blocante alfa 1-adrenergice. Nu a fost stabilit potențialul benefic al întreruperii tratamentului cu blocante alfa 1-adrenergice, înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă și este necesară punerea în balanță a riscului întreruperii medicației antipsihotice.

### Efect antiemetic

În studiile preclinice cu risperidonă s-a observat un efect antiemetic. Acest efect, dacă apare la om, poate masca semnele și simptomele supradozajului cu anumite medicamente sau ale unor afecțiuni precum ocluzia intestinală, sindromul Reye și tumorile cerebrale.

### Insuficiență renală sau hepatică

Deși risperidona administrată oral a fost studiată, RISPOLEPT CONSTA nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. RISPOLEPT CONSTA trebuie administrat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

### Administrare

Este necesară atenție pentru a evita administrarea injectabilă accidentală a RISPOLEPT CONSTA într-un vas de sânge.

### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost evaluate în mod sistematic interacțiunile RISPOLEPT CONSTA cu alte medicamente administrate concomitent. Datele privind interacțiunile medicamentoase prezentate la acest punct se bazează pe studii cu RISPOLEPT administrat oral.

### Interacțiuni corelate cu profilul farmacodinamic

#### *Medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT*

Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în prescrierea risperidonei concomitent cu medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT, precum antiaritmice (de exemplu, chinidină, disopiramidă, procainamidă, propafenonă, amiodaronă, sotalol), antidepresive triciclice (cum este amitriptilina), antidepresive tetraciclice (cum este maprotilina), unele antihistaminice, alte antipsihotice, unele antimalarice (cum sunt chinina și meflochina) și cu medicamente care determină dezechilibru electrolic (hipokaliemie, hipomagneziemie), bradicardie sau acelea care inhibă metabolizarea hepatică a risperidonei. Această listă este ilustrativă, însă nu exhaustivă.

### *Medicamente cu acțiune centrală și alcoolul etilic*

Risperidona trebuie utilizată cu prudență concomitent cu alte substanțe care acționează la nivelul sistemului nervos central, incluzând în mod special cu alcoolul etilic, opiaceele, antihistaminicele și benzodiazepinele, din cauza riscului crescut de sedare.

### *Levodopa și agoniștii dopaminergici*

RISPOLEPT CONSTA poate antagoniza efectul levodopa și al altor agoniști dopaminergici. În cazul în care această administrare concomitentă este considerată necesară, în special în stadiul terminal al bolii Parkinson, trebuie prescrisă doza minimă eficace pentru fiecare medicament.

### *Medicamente cu efect hipotensiv*

Ulterior punerii pe piață, s-a observat hipotensiune arterială semnificativă clinic în cazul administrării risperidonei concomitent cu tratamentul antihipertensiv.

### *Psihostimulante*

Utilizarea concomitentă a psihostimulantelor (de ex. metilfenidat) împreună cu risperidona poate duce la simptome extrapiramidale atunci când este schimbat oricare dintre tratamente sau ambele (vezi pct. 4.4).

### Interacțiuni corelate cu profilul farmacocinetic

Risperidona este metabolizată în principal prin intermediul CYP2D6 și într-o mai mică măsură, prin intermediul CYP3A4. Atât risperidona, cât și metabolitul său activ 9-hidroxi-risperidona sunt substraturi ale P-glicoproteinei (P-gp). Substanțele care modifică activitatea CYP2D6 sau substanțele puternic inhibitoare sau inductoare ale CYP3A4 și/sau inhibitoare ale activității P-gp, pot influența farmacocinetica fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

### *Inhibitori puternici ai CYP2D6*

Administrarea RISPOLEPT CONSTA concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2D6 poate crește concentrațiile plasmatiche ale risperidonei, însă mai puțin comparativ cu fracția cu acțiune antipsihotică a acesteia. Doze mai mari ale unui inhibitor mai puternic al CYP2D6 pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei (de exemplu, paroxetina, a se vedea mai jos). Se așteaptă ca alți inhibitori ai CYP2D6, precum chinidina, să influențeze într-un mod similar concentrațiile plasmatiche ale risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a paroxetinei, chinidinei sau a unui alt inhibitor puternic de CYP2D6, în special la doze mari, medicul trebuie să reevalueze doza de RISPOLEPT CONSTA.

### *Inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai P-gp*

Administrarea RISPOLEPT CONSTA concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau P-gp poate crește în mod substanțial concentrațiile plasmatiche ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Atunci când se inițiază sau se întrerupe administrarea concomitentă a itraconazol sau a unui alt inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau inhibitor de P-gp, medicul trebuie să reevalueze doza de RISPOLEPT CONSTA.

### *Inductori ai CYP3A4 și/sau ai P-gp*

Administrarea RISPOLEPT CONSTA concomitent cu un inductor puternic al CYP3A4 și/sau P-gp poate scădea concentrațiile plasmatiche ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a carbamazepinei sau al unui alt inductor puternic de CYP3A4 și/sau P-gp, medicul trebuie să reevalueze doza de RISPOLEPT CONSTA. Inductorii de CYP3A4 exercită efectul lor într-o manieră dependentă de timp, iar efectul maxim se



obține într-un interval de timp de cel puțin 2 săptămâni după inițiere. În schimb, la întreruperea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita o perioadă de cel puțin 2 săptămâni pentru scăderea efectului.

#### *Medicamente cu rată înaltă de fixare pe proteinele plasmaticice*

Atunci când RISPOLEPT CONSTA se administrează concomitent cu medicamente care se fixează puternic de proteinele plasmaticice, nu se observă nici un fel de detașare relevantă clinic a medicamentelor de la nivelul proteinelor plasmaticice.

Atunci când se administrează medicație concomitentă, trebuie citite informațiile cu privire la căile de metabolizare și posibila necesitate de ajustare a dozei.

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost realizate numai la adulți. Nu este cunoscută relevanța rezultatelor obținute în cadrul acestor studii la copii și adolescenți.

#### Exemple

Sunt prezentate mai jos exemple de medicamente care pot eventual interacționa sau pentru care există dovezi că nu interacționează cu risperidona:

#### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii risperidonei

Antibacteriene:

- Eritromicina, un inhibitor moderat al CYP3A4 și al P-gp, nu modifică farmacocinetica risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.
- Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al P-gp, a scăzut concentrațiile plasmaticice ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Anticolinesterazice:

- Donepezil și galantamina, ambele fiind substraturi ale CYP2D6 și CYP3A4, nu prezintă un efect relevant clinic asupra farmacocineticii risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Antiepileptice:

- S-a demonstrat că administrarea carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al P-gp, scade concentrația plasmatică a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Efecte similare pot fi observate, de exemplu, în cazul administrării de fenitoină și fenobarbital, care induc, de asemenea, enzima hepatică CYP3A4, precum și glicoproteina P.
- Topiramata a scăzut în mai mică măsură biodisponibilitatea risperidonei, însă nu a fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Prin urmare, este puțin probabil ca această interacțiune să aibă semnificație clinică.

Antifungice:

- Itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al P-gp la doza de 200 mg/zi a crescut concentrațiile plasmaticice ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei cu aproximativ 70% în cazul administrării unor doze de risperidonă între 2 mg și 8 mg/zi.
- Ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al P-gp la doza de 200 mg/zi a crescut concentrațiile plasmaticice ale risperidonei și scade concentrațiile plasmaticice ale 9-hidroxi-risperidonei.

Antipsihotice:

- Fenotiazinele pot crește concentrațiile plasmaticice ale risperidonei, dar nu pe cele ale fracției cu acțiune antipsihotică.

Antivirale:

- Inhibitorii de protează: Nu sunt disponibile date din studii validate efectuate în acest scop; cu toate acestea, deoarece ritonavir este un inhibitor puternic CYP3A4 și un inhibitor slab al

CYP2D6, ritonavir și inhibitorii de protează potențați de ritonavir cresc posibil concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Beta-blocante:

- Unele beta-blocante pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar nu pe cele ale fracției cu acțiune antipsihotică.

Blocante ale canalelor de calciu:

- Verapamil, un inhibitor moderat al CYP3A4 și un inhibitor al P-gp, crește concentrația plasmatică a risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică.

Gastrointestinale:

- Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>: Cimetidina și ranitidina, ambele inhibitori activi ai CYP2D6 și ai CYP3A4, au mărit biodisponibilitatea risperidonei, dar numai în mică măsură a fracției cu acțiune antipsihotică.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și antidepresivele triciclice:

- Fluoxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar în mai mică măsură comparativ cu fracția cu acțiune antipsihotică a risperidonei.
- Paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar într-o măsură mai mică a fracției cu acțiune antipsihotică la doze de până la 20 mg/zi. Cu toate acestea, doze mai mari de paroxetină pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotice a risperidonei.
- Antidepresivele triciclice pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar nu și pe cele ale fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Amitriptilina nu afectează farmacocinetica sau a fracției cu acțiune antipsihotică.
- Sertralina, un inhibitor slab al CYP2D6, și fluvoxamina, un inhibitor slab al CYP3A4, la doze de până la 100 mg/zi nu sunt asociate cu modificări clinice semnificative ale concentrațiilor fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Cu toate acestea, doze mai mari de 100 mg/zi de sertralina sau fluvoxamină pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

#### Efectul risperidonei asupra farmacocineticii altor medicamente

Antiepileptice:

- Nu s-a demonstrat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii valproatului sau topiramatului.

Antipsihotice:

- Aripiprazol, un substrat CYP2D6 și CYP3A4: Risperidona comprimate sau cu administrare injectabilă nu a influențat farmacocinetica aripiprazolului însumat cu metabolitul său activ dehidroaripiprazol.

Glicozide digitalice:

- Nu s-a demonstrat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii digoxinului.

Litiu:

- Nu s-a demonstrat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii litiului.

#### Administrarea risperidonei concomitent cu furosemid

- A se vedea pct. 4.4 privind creșterea mortalității la pacienții vârstnici cu demență la care se administrează concomitent furosemid.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate legate de utilizarea risperidonei la gravide.

Risperidona nu s-a dovedit teratogenă în studiile efectuate la animale, dar s-au descoperit alte tipuri de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial nu este cunoscut la om. La nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv RISPOLEPT CONSTA) în timpul trimestrului trei de sarcină există riscul de reacții adverse, inclusiv simptome extrapiramidale și/sau simptome de întrerupere care pot varia după naștere, ca severitate și durată. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, sindrom de insuficiență respiratorie acută sau tulburări de alimentație. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție. RISPOLEPT CONSTA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

### Alăptarea

În studiile efectuate la animale, risperidona și 9-hidroxi-risperidona se excretă în lapte. De asemenea, la om, s-a demonstrat că risperidona și 9-hidroxi-risperidona se excretă în lapte în cantități mici. Nu există date disponibile în legătură cu reacțiile adverse în cazul alăptării la sugari. Prin urmare, trebuie evaluat avantajul alăptării, față de riscurile potențiale pentru copil.

### Fertilitatea

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2, RISPOLEPT CONSTA crește concentrația plasmatică a prolactinei. Hiperprolactinemia poate suprima GnRH de la nivelul hipotalamusului, determinând reducerea secreției gonadotropinei pituitare. Aceasta, la rândul său, poate inhiba funcția de reproducere, prin afectarea steroidogenezei gonadelor, atât la pacienții de sex feminin, cât și la cei de sex masculin.

Nu au existat efecte relevante observate în studiile non-clinice.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

RISPOLEPT CONSTA are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, din cauza efectelor potențiale vizuale și asupra sistemului nervos (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până când nu se cunoaște sensibilitatea lor individuală la medicament.

## **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) (incidența  $\geq 1/10$ ) sunt: insomnia, anxietatea, cefaleea, infecțiile tractului respirator superior, parkinsonismul și depresia. RAM aparent corelate cu doza au inclus parkinsonismul și acatisia.

După punerea pe piață, au fost raportate reacții grave la locul injectării incluzând necroză la locul injectării, abcese, celulită, ulceratii, hematoame, chisturi și noduli. Frecvența este considerată necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile până în prezent). Cazuri izolate au necesitat intervenție chirurgicală.

Mai jos, sunt prezentate toate RAM care au fost raportate în studiile clinice și din experiența ulterior punerii pe piață a risperidonei, în funcție de categoria de frecvență estimată în studiile clinice cu RISPOLEPT CONSTA. Se utilizează următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. <b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>					
	<b>Frecvență</b>					
	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>	infecții ale tractului respirator superior	pneumonie, bronșită, sinuzită, infecție de tract urinar, gripă	infecții ale tractului respirator, cistită, infecții otice, infecții oculare, amigdalită, onicomicoză, celulită, infecții, infecții localizate, infecții virale, acarodermatită, abces subcutanat			
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		anemie	leucopenie, trombocitopenie, scăderea hematocritului	agranulocitoză <sup>c</sup> , neutropenie, creșterea numărului de eozinofile		
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			hipersensibilitate	reacție anafilactică <sup>c</sup>		
<b>Tulburări endocrine</b>		hiperprolactinemie <sup>a</sup>	glicozurie	secreție inadecvată de hormon antidiuretic		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		hiperglicemie, creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, scădere ponderală, scăderea apetitului alimentar	diabet zaharat <sup>b</sup> , anorexie, valori crescute ale trigliceridemie, valori crescute ale colesterolemiei	intoxicație cu apă <sup>c</sup> , hipoglicemie, hiperinsulinemie <sup>c</sup> , polidipsie	cetoacidoză diabetică	
<b>Tulburări psihice</b>	insomnie <sup>d</sup> , depresie, anxietate	tulburări de somn, agitație, libidou scăzut	manie, stare de confuzie, anorgasmie, nervozitate, coșmaruri	catatonie, somnambulism, tulburare de alimentație asociată cu somnul, applatizare afectivă		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	parkinsonism <sup>d</sup> , cefalee	sedare/ somnolență, acatazie <sup>d</sup> , distonie <sup>d</sup> , amețeală, diskinezie <sup>d</sup> , tremor	diskinezie tardivă, ischemie cerebrală, pierderea conștienței, convulsii <sup>d</sup> , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de echilibru, coordonare anormală, amețeală posturală, tulburări de atenție, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, afecțiuni cerebrovasculare, lipsa de răspuns la stimuli, scăderea nivelului de conștiență, comă diabetică, titubații ale capului		

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. <b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>					
	<b>Frecvență</b>					
	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări oculare</b>		vedere încețoșată	conjunctivită, xeroftalmie, creșterea lacrimației, hiperemie oculară	ocluzia arterei retiniene, glaucom, tulburări de motilitate oculară, oculogirație, fotofobie, formarea de cruste palpebrale, sindrom de iris flasc (intraoperator) <sup>c</sup>		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			vertij, tinitus, otalgie			
<b>Tulburări cardiace</b>		tahicardie	fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburări de conducere, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, bradicardie, anomalii pe electrocardiogramă, palpitații	aritmie sinusală		
<b>Tulburări vasculare</b>		hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	hipotensiune arterială ortostatică	embolie pulmonară, tromboză venoasă, hiperemie facială		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		dispnee, durere faringolaringiană, tuse, congestie nazală	hiperventilație, congestie de tract respirator, wheezing, epistaxis	sindrom de apnee în somn, pneumonie de aspirație, congestie pulmonară, raluri, disfonie, tulburări respiratorii		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		dureri abdominale, disconfort abdominal, vărsături, greață, constipație, gastroenterită, diaree, dispepsie, xerostomie, dureri dentare	incontinență fecală, disfagie, flatulență	pancreatită, obstrucție intestinală, edem lingual, fecalom, cheilită	ileus	

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. <b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>					
	<b>Frecvență</b>					
	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		erupție cutanată tranzitorie	prurit, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, modificări de culoare ale tegumentului, acnee, dermatită seboreică	erupție cutanată medicamentoasă, urticarie, hiperkeratoză, mătreață, afecțiuni cutanate, leziuni cutanate	angioedem	Sindromul Stevens-Johnson/necroliza epidermică toxică <sup>c</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		spasme musculare, dureri musculo-scheletice, dorsalgii, artralгии	creșterea creatin fosfokinazei sanguine, rigiditate articulară, inflamația articulațiilor, hipotonie musculară, cervicalgie	rabdomioliză, postură anormală		
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		incontinență urinară	polakiurie, retenție urinară, disurie			
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>				sindrom de întrerupere la nou-născut <sup>c</sup>		
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		disfuncție erectilă, amenoree, galactoree	tulburări de ejaculare, întârzierea menstruației, tulburări de menstruație <sup>d</sup> , ginecomastie, disfuncție sexuală, dureri la nivelul sânului, disconfort la nivelul sânului, secreții vaginale	priapism <sup>c</sup> , angorjarea sânilor, creșterea în dimensiuni a sânilor, secreții mamare		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		edem <sup>d</sup> , febră, dureri toracice, astenie, fatigabilitate, dureri, reacții la nivelul locului de injectare	edem facial, frisoane, creșterea temperaturii corporale, mers anormal, sete, disconfort toracic, stare de rău, senzații anormale, indurație <sup>c</sup>	hipotermie, scăderea temperaturii corporale, senzație de rece la nivelul extremităților, sindrom de întrerupere, disconfort		

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. <b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>					
	<b>Frecvență</b>					
	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creșterea concentrației plasmatică a gamma-glutamyltransferazei	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	icter		
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		căderi	dureri asociate cu procedurile utilizate			

<sup>a</sup> Hiperprolactinemia poate, în unele cazuri, să ducă la ginecomastie, perturbări ale ciclului menstrual, amenoree, anovulație, galactoree, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă.

<sup>b</sup> În studii controlate cu placebo, diabetul zaharat a fost raportat la 0,18% dintre subiecții tratați cu risperidonă comparativ cu o rată de 0,11% în grupul la care s-a administrat placebo. Incidența globală din toate studiile clinice a fost de 0,43% la toți subiecții tratați cu risperidonă.

<sup>c</sup> Nu s-a observat în studiile clinice cu RISPOLEPT CONSTA, dar s-a observat în experiența ulterioară punerii pe piață a risperidonei.

<sup>d</sup> Pot apărea tulburări extrapiramidale: **parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletală, simptome de parkinsonism, hipersialoree, rigiditate „în roată dințată”, bradichinezie, hipochinezie, facies fixat, spasticitate musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian în repaus), **acatisie** (acatisie, agitație, hiperchinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, dischinezie (dischinezie, spasme musculare, coreoatetoză, atetoză și mioclonus), distonie.

**Distonia** include distonie, hipertonie, torticolis, contracții musculare involuntare, contracturi musculare, blefarospasm, oculogirație, paralizie a limbii, spasm facial, laringospasm, miotonie, opistotonus, spasm orofaringian, pleurotonus, spasmul lingual și trismus. Trebuie remarcat faptul că este inclus un spectru mai larg de simptome, care nu au în mod exclusiv origine extrapiramidală. **Insomniile** includ: insomnie de inducție (inițială), insomnie intermediară. **Convulsiile** includ: convulsii grand mal; **Tulburările menstruale** includ: menstruație neregulată, oligomenoree. **Edemele** includ: edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu.

### Reacții adverse observate cu formulările de paliperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei, prin urmare, profilul reacțiilor adverse pentru aceste substanțe (incluzând ambele forme farmaceutice, atât cea orală, cât și cea injectabilă) este reciproc relevant. În plus față de reacțiile adverse menționate mai sus, următoarea reacție adversă a fost observată în contextul utilizării paliperidonei și poate apărea și în cazul administrării RISPOLEPT CONSTA.

### **Tulburări cardiace**

Sindrom de tahicardie ortostatică posturală

### Reacție anafilactică

Rareori, au fost raportate, după punerea pe piață, cazuri de reacție anafilactică după injecția cu RISPOLEPT CONSTA, la pacienții care anterior au tolerat risperidona administrată oral (vezi pct. 4.4).

### *Efecte de clasă*

Similar altor antipsihotice, după punerea pe piață s-au raportat cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT. Alte efecte cardiace de clasă raportate pentru antipsihoticele care prelungesc intervalul QT includ aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară, moarte subită, stop cardiac și torsada vârfurilor.

### **Tromboembolism venos**

În timpul utilizării medicamentelor antipsihotice, s-au raportat cazuri de tromboembolism venos, incluzând cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă (frecvență necunoscută).

### **Creștere ponderală**

În studiul clinic dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, 9% din pacienții tratați cu RISPOLEPT CONSTA au prezentat o creștere ponderală de  $\geq 7\%$  din greutatea corporală la momentul final, în comparație cu 6% din pacienți cărora li s-a administrat placebo. În studiul deschis cu RISPOLEPT CONSTA care a durat 1 an, variațiile ponderale ale pacienților au fost, în general, în limita a  $\pm 7\%$  față de valoarea inițială, 25% din pacienți având o creștere a greutății corporale de  $\geq 7\%$ .

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Deoarece este mai puțin probabil ca supradozajul să apară la medicamentele administrate parenteral comparativ cu medicamentele administrate oral, se prezintă informații legate de supradozajul în cazul administrării orale.

### *Simptome*

În general, semnele și simptomele raportate au fost cele rezultate din exacerbarea efectelor farmacologice ale risperidonei. Acestea includ somnolență și sedare, tahicardie, hipotensiune arterială și simptome extrapiramidale. În caz de supradozaj s-au raportat prelungirea intervalului QT și convulsii. Torsada vârfurilor a fost raportată în asociere cu un supradozaj de RISPOLEPT administrat oral combinat cu paroxetină.

În caz de supradozaj acut trebuie să se ia în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

### *Abordare terapeutică*

Se asigură și se menține permeabilitatea căilor respiratorii și se instituie oxigenarea și ventilarea adecvată. Monitorizarea funcțiilor cardiovasculare trebuie inițiată cât mai curând posibil și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică continuă pentru a diagnostica posibile aritmii.

Nu există un antidot specific pentru RISPOLEPT. Prin urmare, trebuie instituite măsuri adecvate de susținere a funcțiilor vitale. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate cu măsuri adecvate, cum sunt administrarea intravenoasă de lichide și/sau administrarea de medicamente simpatomimetice. În cazul simptomelor extrapiramidale grave, trebuie administrată medicație



anticolinergică. Supravegherea medicală permanentă și monitorizarea medicală trebuie să continue până când starea pacientului se restabilește.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antipsihotice, codul ATC: N05AX08.

#### Mecanism de acțiune

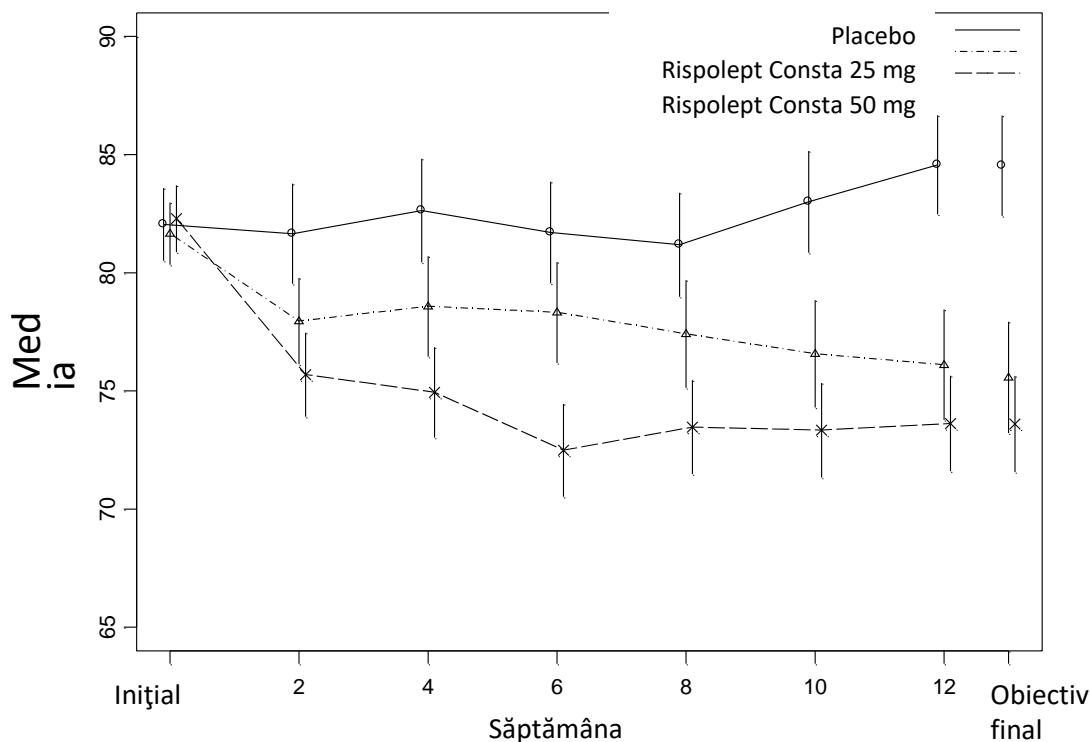
Risperidona este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietăți unice. Are o mare afinitate pentru receptorii serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> și dopaminergici D<sub>2</sub>. Risperidona se fixează și la nivelul receptorilor alfa<sub>1</sub>-adrenergici, și cu o afinitate mai mică, la nivelul receptorilor H<sub>1</sub>-histaminergici și alfa<sub>2</sub>-adrenergici. Risperidona nu are afinitate pentru receptorii colinergici. Cu toate că risperidona este un antagonist puternic al receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub> și se consideră că îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, determină în măsură mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei comparativ cu alte antipsihotice clasice. Antagonismul central echilibrat al receptorilor serotoninergici și dopaminergici poate reduce incidența reacțiilor adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

#### Eficacitate clinică

Eficacitatea RISPOLEPT CONSTA (25 mg și 50 mg) în abordarea terapeutică a manifestărilor tulburărilor psihotice (schizofrenie/tulburare schizoafectivă) s-a stabilit într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, controlat cu placebo, efectuat la pacienți adulți cu psihoză internati și tratați ambulatoriu, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie.

Într-un studiu comparativ cu durata de 12 săptămâni, efectuat la pacienți cu schizofrenie stabilizați terapeutic, RISPOLEPT CONSTA s-a dovedit a fi la fel de eficace ca și forma cu administrare orală - comprimate. Siguranța și eficacitatea pe termen lung (50 de săptămâni) a RISPOLEPT CONSTA au fost evaluate, de asemenea, într-un studiu deschis la pacienți stabilizați terapeutic, internati și tratați ambulatoriu, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie sau tulburare schizoafectivă. Eficacitatea în timp a fost menținută cu RISPOLEPT CONSTA (Figura 1).

Figura 1. Media scorului PANSS total în timp (LOCF) la pacienții cu schizofrenie.



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Absorbția risperidonei din RISPOLEPT CONSTA este completă.

După administrarea unei singure injecții intramusculare cu RISPOLEPT CONSTA, profilul eliberării constă în eliberarea inițială de risperidonă în proporție scăzută (<1% din doză), urmată de o perioadă de latență cu durata de 3 săptămâni. Eliberarea principală de risperidonă începe în cursul săptămânii 3, se menține între săptămânile 4 până la 6 și descrește până în săptămâna 7. De aceea, suplimentarea cu antipsihotice administrate oral trebuie asigurată în cursul primelor 3 săptămâni de tratament cu RISPOLEPT CONSTA (vezi pct. 4.2).

Combinarea profilului de eliberare cu schema terapeutică (injecție intramusculară la interval de două săptămâni) are ca rezultat apariția unor concentrații plasmatiche terapeutice constante. Concentrațiile plasmatiche terapeutice se mențin până la 4-6 săptămâni după ultima injecție cu RISPOLEPT CONSTA.

După administrarea repetată a injecției intramusculare cu RISPOLEPT CONSTA 25 mg sau 50 mg la interval de două săptămâni, valorile mediane ale concentrației plasmatiche minime și ale concentrațiilor plasmatiche maxime ale fracției cu acțiune antipsihotică au fluctuat între 9,9-19,2 ng/ml, respectiv 17,9-45,5 ng/ml. Nu s-a observat nicio acumulare de risperidonă în cazul utilizării pe termen lung (12 luni) la pacienții la care s-au administrat doze de 25–50 mg, la interval de două săptămâni.

Studiile de mai sus s-au făcut cu administrare prin injecție intramusculară în mușchiul gluteal. Injecțiile intramusculare în mușchiul deltoid și în mușchiul gluteal sunt bioechivalente și, de aceea, interschimbabile.

## Distribuție

Risperidona se distribuie rapid. Volumul de distribuție este de 1-2 l/kg. În plasmă, risperidona este fixată de albumină și alfa-1-acid glicoproteină. Fixarea risperidonei de proteinele plasmatică este de 90%; cea a metabolitului activ 9-hidroxi-risperidonă este de 77%.

## Metabolizare și eliminare

Risperidona este metabolizată de CYP2D6 în 9-hidroxi-risperidonă, care exercită o activitate farmacologică similară cu a risperidonei. Risperidona plus 9-hidroxi-risperidonă formează fracția cu activitate antipsihotică. CYP2D6 este supus polimorfismului genetic. Persoanele care au o metabolizare CYP2D6 amplă transformă rapid risperidona în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce persoanele cu metabolizare CYP2D6 -redușă o transformă mult mai lent. Cu toate că persoanele care metabolizează extensiv prezintă concentrații plasmatică mai mici de risperidonă și concentrații plasmatică mai mari de 9-hidroxi-risperidonă comparativ cu persoanele care metabolizează lent, farmacocinetica asocierii risperidonei și a 9-hidroxi-risperidonă (adică, fracția cu acțiune antipsihotică), după administrarea unei doze unice și administrare repetată, este similară la persoanele cu metabolizare CYP2D6 extensivă și la cele cu metabolizare lentă.

O altă cale de metabolizare a risperidonei este N-dezalchilarea. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au arătat că risperidona, în concentrație clinic relevantă, nu inhibă substanțial metabolizarea medicamentelor prin intermediul izoenzimelor citocromului P450, incluzând CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 și CYP3A5. La o săptămână după administrarea orală a risperidonei, 70% din doză se excretă în urină și 14% în materiile fecale. În urină, risperidona plus 9-hidroxi-risperidonă reprezintă 35-45% din doza administrată oral. Restul se regăsește sub formă de metaboliți inactivi. Faza eliminării este completă aproximativ după 7-8 săptămâni de la ultima injecție de RISPOLEPT CONSTA.

## Liniaritate

Farmacocinetica risperidonei este liniară în intervalul de doze de 25-50 mg, administrate injectabil la interval de două săptămâni.

## Vârstnici, insuficiență hepatică și insuficiență renală

Un studiu farmacocinetic cu doză unică de risperidonă administrată oral la vârstnici a arătat în medie concentrații plasmatică ale fracției cu acțiune antipsihotică mai mari cu 43%, un timp de înjumătățire plasmatică mai lung cu 38% și un clearance al fracției cu acțiune antipsihotică redus cu 30%. La adulții cu disfuncție renală moderată, clearance-ul fracției cu acțiune antipsihotică a fost de ~48% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși. La adulții cu disfuncție renală severă, clearance-ul fracției cu acțiune antipsihotică a fost de ~31% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși. Timpul de înjumătățire a fracției cu acțiune antipsihotică a fost 16,7 ore la adulții tineri, 24,9 ore la adulții cu disfuncție renală moderată (sau de ~1,5 ori mai lung decât la adulții tineri) și 28,8 ore la adulții cu disfuncție renală severă (sau de ~1,7 ori mai lung decât la adulții tineri). Concentrațiile plasmatică ale risperidonei au fost în limita valorilor normale la pacienții cu insuficiență hepatică, dar valoarea medie a concentrației plasmatică a fracției libere plasmatică a risperidonei a crescut cu 37,1%.

Clearance-ul oral și timpul de înjumătățire prin eliminare a risperidonei și a fracției cu acțiune antipsihotică la adulții cu disfuncție hepatică moderată și severă nu au fost semnificativ diferite de valorile acestor parametri observate la adulții tineri sănătoși.

## Corelația farmacocinetică/farmacodinamică

Nu a existat nicio corelație între concentrațiile plasmatică ale fracției cu acțiune antipsihotică și modificarea scorurilor totale pe Scala de evaluare a simptomelor pozitive și negative din schizofrenie PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) și a scorurilor totale pe Scala de evaluare a

simptomelor extrapiramidale ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale) de-a lungul vizitelor de evaluare în oricare din studiile aflate în faza III, când s-a examinat eficacitatea și siguranța.

### Sex, rasă și stilul de consum tabagic

O analiză farmacocinetică populațională nu a evidențiat nici un efect vizibil al sexului, rasei sau al stilului de consum tabagic asupra farmacocineticii risperidonei sau asupra fracției cu acțiune antipsihotică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Similar cu studiile de toxicitate (sub)cronică efectuate cu risperidonă administrată oral la șobolani și câini, efectele majore ale tratamentului cu RISPOLEPT CONSTA (până la 12 luni de administrare intramusculară) au fost stimularea glandelor mamare prolactin-mediată, modificări la nivelul tractului genital masculin și feminin și efecte la nivelul sistemului nervos central (SNC), legate de activitatea farmacodinamică a risperidonei. Într-un studiu de toxicitate la șobolani tineri la care s-a administrat oral risperidonă, s-a observat creșterea mortalității puilor și întârziere în dezvoltarea fizică. Într-un studiu cu durata de 40 de săptămâni, în care s-a administrat oral risperidonă la câini tineri s-au observat întârzieri ale maturizării sexuale. Pe baza ASC, creșterea oaselor lungi nu a fost influențată la câini la o expunere de 3,6 ori mai mare decât expunerea maximă la om după administrare orală la adolescenți (1,5 mg pe zi), în timp ce efectele asupra oaselor lungi și a maturizării sexuale au fost observate la o expunere de 15 ori mai mare decât expunerea maximă după administrare orală la adolescenți.

Risperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile cu risperidonă cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere s-au observat efecte adverse asupra comportamentului de împerechere al părinților și asupra greutateii la naștere și a supraviețuirii puilor. La șobolani, expunerea intrauterină la risperidonă a fost asociată cu deficiențe cognitive la vârsta adultă. Alți antagoniști ai dopaminei, în cazul administrării la animale gestante, au provocat efecte negative asupra învățării și dezvoltării motorii ale puilor.

Administrarea RISPOLEPT CONSTA la șobolani masculi și femele timp de 12 și 24 de luni a produs osteodistrofie la administrarea unei doze de 40 mg/kg/2 săptămâni. Doza la care s-a produs osteodistrofie la șobolani a fost, calculată în mg/m<sup>2</sup>, fiind de 8 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om și este asociată cu o expunere plasmatică de două ori mai mare decât expunerea maximă anticipată la om pentru doza maximă recomandată. La câinii tratați cu RISPOLEPT CONSTA timp de 12 luni cu 20 mg/kg/2 săptămâni nu s-a observat osteodistrofie. Această doză a determinat expuneri plasmatice de până la 14 ori mai mari decât expunerea pentru doza maximă recomandată la om.

Nu a existat nici o dovadă de potențial genotoxic.

După cum se aștepta de la un antagonist puternic al receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub>, în studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă administrată oral la șobolani și șoareci, s-au observat creșteri ale incidențelor adenoamelor glandei pituitare (șoareci), adenoamelor endocrine pancreatice (șobolani) și adenoamelor glandelor mamare (la ambele specii).

Într-un studiu de carcinogenitate cu administrare intramusculară de RISPOLEPT CONSTA la șobolani Wistar (Hanovra) (la doze de 5 și 40 mg/kg/2 săptămâni), s-au observat creșterea incidenței tumorilor endocrine pancreatice, ale glandei pituitare și corticosuprarenale la doza de 40 mg/kg, iar tumorile glandelor mamare au fost prezente la doze de 5 mg/kg și 40 mg/kg. Aceste tumori observate după administrările orale și intramusculare pot fi puse în legătură cu antagonismul prelungit la nivelul receptorilor dopaminergici D<sub>2</sub> și cu hiperprolactinemia. Studiile pe culturi tisulare sugerează că la om creșterea celulară în tumorile mamare poate fi stimulată de prolactină. Hipercalcemia, despre care se stipulează că ar contribui la creșterea incidenței tumorilor corticosuprarenale la șobolani tratați cu RISPOLEPT CONSTA, s-a observat la ambele grupe de scheme terapeutice. Nu există dovezi care să sugereze că hipercalcemia ar putea să determine feocromocitom la om.

Adenomul tubular renal a apărut la șobolanii masculi tratați cu RISPOLEPT CONSTA la 40 mg/kg/2 săptămâni. Nu au apărut tumori renale la grupurile de control tratate cu doza mică, NaCl 0,9%, sau microsferile vehicul la grupul martor. Nu se cunoaște mecanismul care stă la baza tumorilor renale la șobolanii masculi Wistar (Hanovra) tratați cu RISPOLEPT CONSTA. În studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă administrată oral la șobolani Wistar (Wiga) sau la șoareci Swiss nu a apărut o creștere a incidenței tumorilor renale legate de tratament. Studiile efectuate pentru a explora diferențele de subtulpină în profilul organului tumoral sugerează că subtulpina Wistar (Hanovra) folosită în studiul carcinogenității diferă substanțial de subtulpina folosită în studiul carcinogenității în cazul administrării orale în ceea ce privește modificările renale non-neoplazice spontane legate de vârstă, creșteri ale valorilor prolactinei serice și schimbările renale, ca răspuns la risperidonă. Nu există date care să indice modificări renale la câinii tratați cronic cu RISPOLEPT CONSTA.

Nu se cunoaște relevanța osteodistrofiei, a tumorilor prolactin-mediate și a presupuselor tumori renale legate de subtulpina specifică în ceea ce privește riscul la om.

S-a observat iritație locală la nivelul locului de injectare la câini și șobolani după administrarea unor doze mari de RISPOLEPT CONSTA. Într-un studiu cu administrare intramusculară, cu durata de 24 de luni, cu privire la carcinogenitatea la șobolani, nu s-a observat o creștere a incidenței tumorilor la locul injectării fie în grupul la care s-a administrat substanța activă, fie în cel căruia s-a administrat substanța martor.

Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* la modelele animale arată că dozele mari de risperidonă pot determina prelungirea intervalului QT, care a fost asociată cu o creștere teoretică a riscului de torsadă a vârfurilor la pacienți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Pulbere

poli-(d,l-lactid-co-glicolidă)

*Solvent*

Polisorbat 20

Carmeloză sodică

Hidrogenofosfat disodic dihidrat

Acid citric anhidru

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani la 2-8°C.

După reconstituire: stabilitatea fizico-chimică a suspensiei reconstituite a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, suspensia reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și acest timp nu ar

trebui să depășească 6 ore la 25°C, decât dacă reconstituirea s-a produs în condiții controlate și validate din punct de vedere aseptice.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra cutia la frigider (2°C - 8°C).

Dacă nu poate fi păstrat la frigider, RISPOLEPT CONSTA poate fi păstrat la temperatura camerei (la temperaturi mai mici de 25°C) maximum 7 zile până la utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului reconstituit, a se vedea pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### Dispozitiv de acces la flacon fără ac

- Un flacon care conține pulbere.
- Un adaptor pentru flacon pentru reconstituire.
- O seringă preumplută cu solvent pentru RISPOLEPT CONSTA.
- Două ace Terumo SurGuard®3 pentru injecție intramusculară (un ac securizat 21 G UTW de 1 inci (0,8mm × 25 mm) cu dispozitiv de protecție a acului pentru administrare în mușchiul deltoid și un ac securizat 20 G TW de 2 inci (0,9 mm × 51 mm) cu dispozitiv de protecție a acului pentru administrare în mușchiul gluteal).

RISPOLEPT CONSTA este disponibil în ambalaje conținând 1 sau 5 cutii (ambalaj colectiv).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### **Informații importante**

---

RISPOLEPT CONSTA necesită atenție deosebită pentru fiecare pas din "Instrucțiunile de utilizare", pentru a asigura administrarea cu succes.

##### **Utilizați componentele furnizate**

Componentele din această cutie sunt concepute special pentru a fi utilizate împreună cu RISPOLEPT CONSTA. RISPOLEPT CONSTA trebuie reconstituit doar cu solventul furnizat în ambalaj.

**Nu** înlocuiți NICIUN component din cutie.

##### **Nu păstrați suspensia după reconstituire**

Administrați doza cât mai repede posibil după reconstituire pentru a evita depunerile.

##### **Administrarea corectă a dozei**

Trebuie administrat tot conținutul flaconului pentru a asigura administrarea dozei prescrise de RISPOLEPT CONSTA.

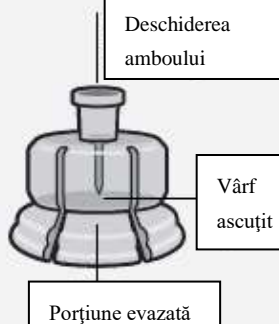
#### **DISPOZITIV DE UNICĂ FOLOSINȚĂ**

##### **A nu se reutiliza**

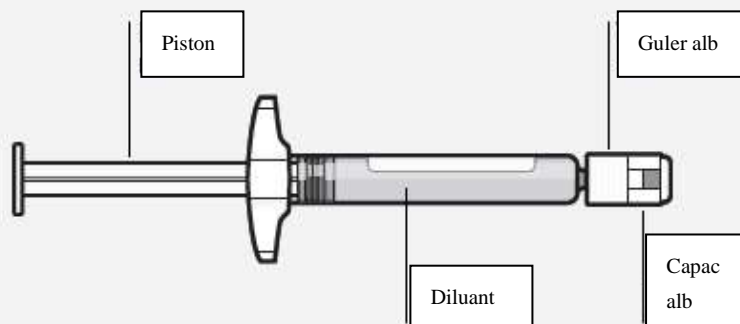
Dispozitivele medicale necesită materiale cu caracteristici specifice pentru a funcționa corespunzător. Aceste caracteristici au fost verificate doar pentru o singură utilizare. Orice încercare de reprocesare a dispozitivului pentru reutilizare ulterioară poate influența negativ integritatea dispozitivului sau poate conduce la o deteriorare a performanțelor.

## Conținutul ambalajului

### Adaptor pentru flacon



### Seringă preumplută



### Flacon

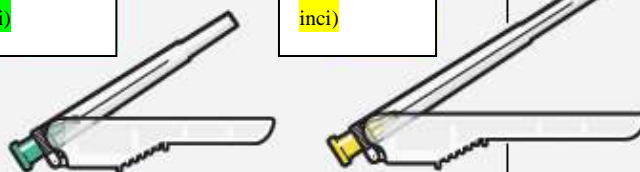


### Ace Terumo SurGuard® 3 pentru injectare

Deltoid  
25 mm (1  
inci)

Gluteal  
51 mm (2  
inci)

Protecție  
transparentă a  
acului



**Se scoate afară cutia**

**Se conectează la flacon adaptorul pentru flacon**



**Se așteaptă 30 minute**

Se scoate cutia din frigider și se lasă la temperatura camerei timp de cel puțin **30 minute** înainte de reconstituire.

**Nu** se încălzește în alt mod.



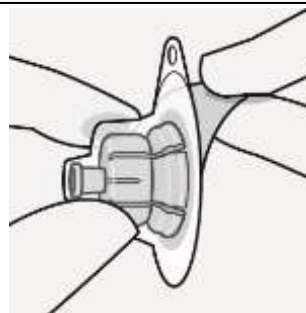
**Se scoate capacul flaconului**

Se îndepărtează capacul colorat al flaconului.

Se șterge vârful dopului de culoare gri cu un tampon cu alcool.

Se lasă să se usuce.

**Nu** se îndepărtează dopul de cauciuc de culoare gri.



**Se pregătește adaptorul pentru flacon**

Se ține blisterul steril așa cum este indicat în imagine.

Se trage și se îndepărtează partea de hârtie din spate.

**Nu** se scoate adaptorul pentru flacon din blister.

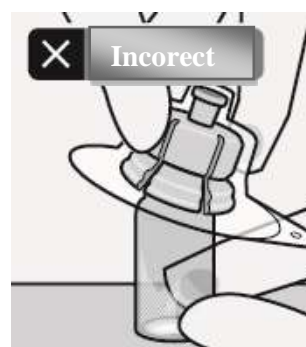
**Nu** se atinge deloc vârful. Acest lucru va conduce la contaminare.



**Se conectează la flacon adaptorul pentru flacon**

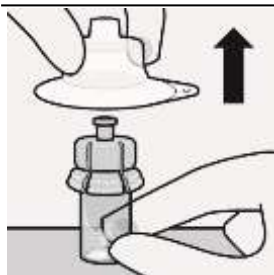
Se așază flaconul pe o suprafață dură și se ține de partea de jos. Se centrează adaptorul pentru flacon peste dopul de cauciuc de culoare gri. Se împinge în jos adaptorul pentru flacon până când se fixează corect în poziție.

**Nu** se așază adaptorul pentru flacon în poziție înclinată, deoarece solvenul se poate scurge atunci când este transferat în flacon.





## Se conectează seringă preumplută la adaptorul pentru flacon



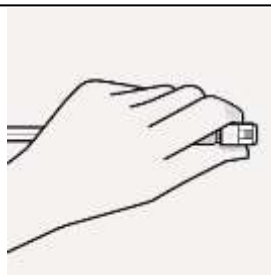
### Se îndepărtează blisterul steril

Se îndepărtează adaptorul flaconului din blisterul steril numai atunci când sunteți gata să îndepărtați capacul alb de la seringă preumplută.

Se ține flaconul în poziție verticală pentru a împiedica scurgerea. Se ține de partea de jos a flaconului și se trage de blisterul steril pentru a-l îndepărta.

**Nu** se scutură.

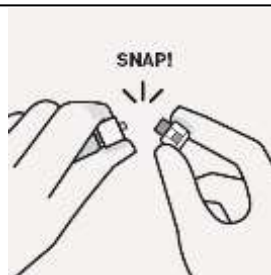
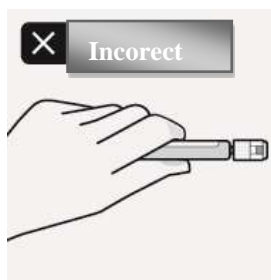
**Nu** se atinge adaptorul pentru flacon. Acest lucru va conduce la contaminare.



### Se poziționează corect mâna

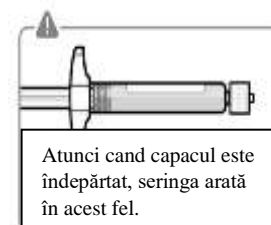
Se ține de gulerul alb localizat la vârful seringii.

**Nu se ține** seringă de corpul din sticlă în timpul asamblării.

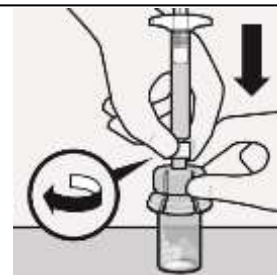


### Se scoate capacul

Ținând de gulerul alb, se trage de capacul alb. **Nu** se rotește sau se taie capacul alb. **Nu** se atinge vârful seringii. Acest lucru va conduce la contaminare.



Partea desfăcută a capacului se poate arunca.



### Se conectează seringă la adaptorul pentru flacon

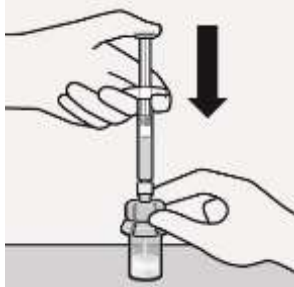
Se ține de marginea adaptorului pentru flacon pentru ca acesta să fie stabil. **Se ține seringă de gulerul alb** apoi se introduce vârful în adaptorul pentru flacon.

**Nu se ține** seringă de corpul din sticlă. Acest lucru poate conduce la slăbirea sau detașarea gulerului alb.

Se atașează seringă la adaptorul pentru flacon **printr-o mișcare fermă de rotire în sensul acelor de ceasornic** până când se fixează. **Nu** se strânge prea tare. Dacă este prea strâns, vârful seringii se poate rupe.

## Pasul 2

## Reconstituirea microsferelor

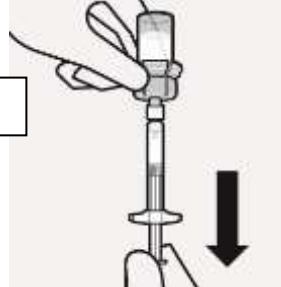


**Se injectează solventul**  
Se injectează întreaga cantitate de solvent din seringă în flacon.

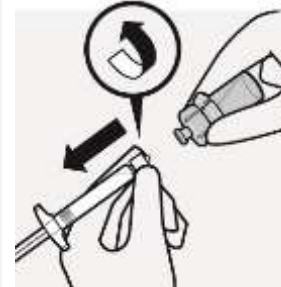
Conținutul flaconului este acum sub presiune. Se continuă apăsarea în jos a tijeii pistonului cu ajutorul degetului mare.



**Se suspendă microsferile în solvent**  
Se ține în continuare pistonul apăsat, se **scutură cu putere cel puțin 10 secunde**, așa cum indică imaginea. Se verifică suspensia. Când este amestecată corespunzător, suspensia are un aspect uniform, gros și lăptos. Microsferile vor fi vizibile în lichid. Se trece imediat la pasul următor pentru ca suspensia să nu se sedimenteze.

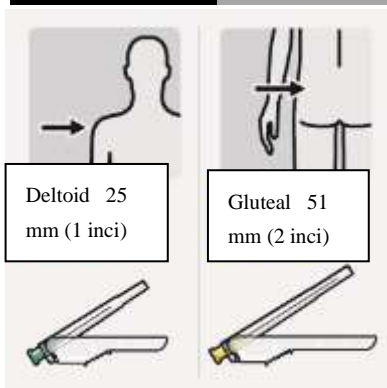


**Se transferă suspensia în seringă**  
Se întoarce flaconul cu capul în jos. Se trage ușor pistonul în jos pentru a retrage întreg conținutul din flacon în seringă.

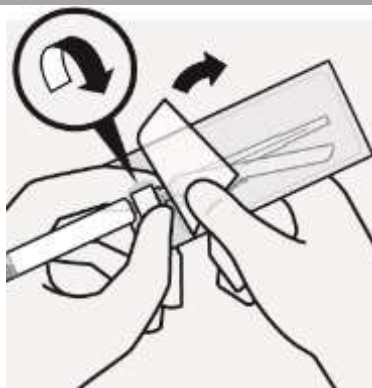


**Se îndepărtează adaptorul pentru flacon**  
Se ține de gulerul alb al seringii și se desface din adaptorul pentru flacon. Se detașează porțiunea perforată a etichetei flaconului. Se aplică eticheta detașată pe seringă pentru identificare.

Se elimină corespunzător atât flaconul, cât și adaptorul pentru flacon.

**Se alege acul corespunzător**

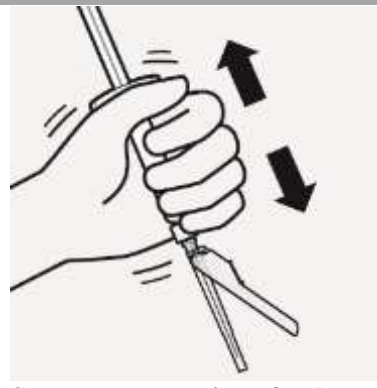
Se alege acul în funcție de zona de injectare (mușchiul gluteal sau deltoid).

**Se atașează acul**

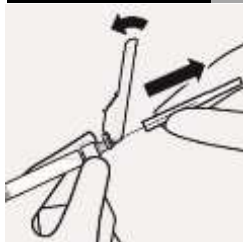
Se desface parțial folia blisterului și se prinde de baza acului, după cum este indicat în imagine.

**Se ține de gulerul alb al seringii**, se atașează seringă la amboul acului cu o mișcare fermă de **rotire în sensul acelor de ceasornic** până când se fixează.

**Nu** se atinge amboul acului. Acest lucru va conduce la contaminare.

**Se resuspendă microsferile**

Se îndepărtează complet folia blisterului. Imediat înainte de injectare, se scutură din nou seringă cu putere, deoarece este posibil ca soluția să se fi sedimentat.



**Se îndepărtează protecția transparentă a acului**

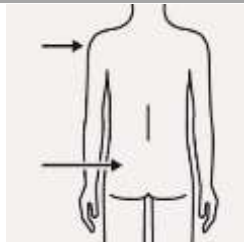
Se împinge dispozitivul de siguranță al acului spre seringă, după cum indică imaginea. Apoi se ține de gulerul alb al seringii și se scoate cu atenție protecția transparentă a acului.

**Nu** se răsuțește protecția transparentă a acului, deoarece amboul se poate slăbi.



**Se îndepărtează bulele de aer**

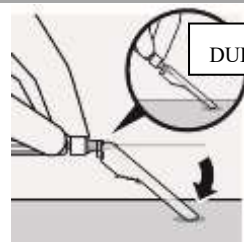
Se ține seringă în sus și se atinge ușor pentru ca bulele de aer să se ridice la suprafață. Încet și cu atenție se împinge pistonul în sus pentru a elimina aerul.



**Se injectează**

Se injectează imediat întreg conținutul seringii intramuscular (i.m.) în mușchiul gluteal sau mușchiul deltoid al pacientului. Injectarea gluteală trebuie făcută în cadranul supero-extern al zonei gluteale.

**Nu se administrează intravenos.**



**Se introduce acul în dispozitivul de siguranță**

**Cu o mână**, se așează dispozitivul de siguranță al acului pe o suprafață tare și plană, la un unghi de 45 de grade. Se împinge în jos cu o mișcare fermă, rapidă până când acul intră complet în dispozitivul de siguranță.

**Se evită înțeparea cu acul:**

**Nu** se utilizează ambele mâini.

**Nu se** scoate intenționat și nu se manipulează incorect dispozitivul de siguranță al acului.

**Nu se** încearcă îndreptarea acului sau să introducerea în dispozitivul de siguranță, dacă acul este îndoit sau deteriorat.



**Se aruncă acele în mod corespunzător**

Se verifică pentru a confirma că dispozitivul de siguranță al acului este bine fixat. Se aruncă într-un container pentru obiecte ascuțite. Se aruncă și acul neutilizat furnizat în cutia medicamentului.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen Pharmaceutica N.V.  
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10490/2018/01-02  
10491/2018/01-02  
10492/2018/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Ianuarie 2018.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2023