

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Risperidonă Teva 25 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Risperidonă Teva 37,5 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită
Risperidonă Teva 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.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Flacon cu pulbere:

Pulbere albă până la aproape albă.

Seringă preumplută cu solvent pentru reconstituire:

Soluție apoasă, limpede, incoloră, fără particule libere.

După reconstituire:

Suspensie lăptoasă omogenă, fără aglomerări de substanță și/sau particule străine.

Osmolalitate: 240 – 300 mOsmol/kg

pH: 7,0 ±0,5

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Risperidonă Teva este indicat pentru tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienți adulți stabiliți în mod curent cu antipsihotice administrate oral.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială:

Pentru majoritatea pacienților, doza recomandată este de 25 mg, administrată intramuscular la interval de două săptămâni. Pentru pacienții aflați sub tratament oral cu 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 25 mg Risperidonă Teva, în timp ce la pacienții tratați cu doze mai mari trebuie avută în vedere o doză mai mare de 37,5 mg Risperidonă Teva.

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. Doza inițială recomandată este de 25 mg de Risperidonă Teva, la interval de două săptămâni. La pacienții tratați cu doze orale mai mari de antipsihotic trebuie avută în vedere o doză mai mare de Risperidonă Teva, 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 de Risperidonă Teva (vezi pct. 5.2).

Risperidonă Teva nu trebuie utilizat în exacerbările 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 Risperidonă Teva.

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 interval de 4 săptămâni. Efectul acestei ajustări a dozei nu trebuie anticipat mai devreme de 3 săptămâni după prima injecție cu o doză mai mare. În studiile clinice nu au fost observate beneficii suplimentare în cazul administrării dozei de 75 mg. Administrarea unor doze mai mari de 50 mg la intervale de 2 săptămâni nu este recomandată.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea 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 este de 25 mg de Risperidonă Teva la interval de două săptămâni. Pentru pacienții 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 4 mg sau mai puțin de risperidonă, administrată oral, trebuie să li se administreze 25 mg Risperidonă Teva, iar în cazul pacienților tratați cu doze orale mai mari trebuie avută în vedere doza mai mare de Risperidonă Teva, de 37,5 mg.

În perioada de latență cu durata de trei săptămâni consecutivă administrării primei injecții de Risperidonă Teva, trebuie asigurată o protecție antipsihotică suficientă (vezi pct. 5.2). Datele clinice privind utilizarea risperidonei la vârstnici sunt limitate. Risperidonă Teva trebuie utilizat cu prudență la vârstnici.

Insuficiență hepatică și renală

Risperidonă Teva nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică și renală.

Dacă pacienții cu insuficiență hepatică sau renală necesită tratament cu Risperidonă Teva, se recomandă o doză inițială de 0,5 mg de 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 de 2 mg o dată pe zi. Dacă o doză zilnică totală de cel puțin 2 mg este bine tolerată, se poate administra o injecție de 25 mg de Risperidonă Teva la interval de 2 săptămâni.

În perioada de latență cu durata de trei săptămâni ce succede prima injectare de Risperidonă Teva, trebuie asigurată o protecție antipsihotică suficientă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Risperidonă Teva la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Risperidonă Teva trebuie administrat la intervale 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 injectările între cele două brațe. Pentru administrarea în mușchiul gluteal, se utilizează acul de 50 mm, alternând injectările între cele două fese. Nu trebuie administrat pe cale intravenoasă (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

În cazul pacienților netratați anterior cu risperidonă, se recomandă determinarea tolerabilității cu risperidonă administrată oral înainte de a iniția tratamentul cu Risperidonă Teva (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici cu demență

Risperidonă Teva nu a fost studiat la pacienți vârstnici cu demență, prin urmare utilizarea la acest grup de pacienți nu este indicată. Risperidonă Teva nu este autorizat pentru tratamentul tulburărilor comportamentale cauzate de demență.

Mortalitate crescută la vârstnici cu demență

Într-o meta-analiză a 17 studii clinice controlate, în care s-au administrat medicamente antipsihotice atipice, inclusiv risperidonă cu administrare orală, s-a observat o mortalitate crescută în rândul pacienților vârstnici cu demență tratați cu antipsihotice atipice comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În studiile clinice controlate cu placebo în care s-a administrat risperidonă orală la această categorie de pacienți, rata mortalității a fost de 4,0% la pacienții tratați cu risperidonă, comparativ cu 3,1% în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 1,21 (0,7, 2,1). Vârsta medie (interval) a pacienților care au decedat a fost de 86 de ani (intervalul de vârstă 67-100 ani). Datele din două studii observaționale mari au evidențiat faptul că pacienții vârstnici cu demență tratate cu antipsihotice convenționale au, de asemenea, un risc ușor mai crescut de deces comparativ cu cele care nu sunt tratate. Nu există date suficiente pentru a oferi o estimare precisă a mărimii exacte a riscului, iar cauza creșterii riscului nu este cunoscută. Limita până la care datele de mortalitate crescută rezultate din studiile observaționale pot fi atribuite medicamentului antipsihotic și nu anumitor caracteristici ale pacienților nu este clară.

Administrarea concomitentă cu furosemid

În studiile clinice controlate cu placebo efectuate cu risperidonă administrată oral la pacienți vârstnici cu demență, s-a observat o incidență mai mare a mortalității în rândul pacienților tratați cu furosemid și risperidonă (7,3%; vârsta medie 89 ani, interval 75-97 ani) comparativ cu cea înregistrată în rândul pacienților tratați doar cu risperidonă (3,1%; vârsta medie 84 ani; interval 70-96 ani) sau doar cu furosemid (4,1%; vârsta medie 80 ani; interval 67-90 ani). Creșterea mortalității la pacienții tratați concomitent cu furosemid și risperidonă a fost observată în două din cele patru studii clinice. Administrarea risperidonei concomitent cu alte diuretice (în principal diuretice tiazidice în doze mici) nu a fost asociată cu rezultate similare.

Nu a fost identificat niciun mecanism fiziopatologic care să explice acest rezultat și nu s-a observat niciun model consecvent pentru cauza decesului. Cu toate acestea, se recomandă prudență și luarea în considerare a riscurilor și beneficiilor acestei asocieri sau ale unui tratament concomitent cu alte diuretice puternice înainte de a se lua decizia de a le utiliza. Nu s-a observat o creștere a mortalității în rândul pacienților care au utilizat alte diuretice ca tratament concomitent cu risperidonă. Independent de tratament, deshidratarea a constituit un factor general de risc de mortalitate și, prin urmare, trebuie evitată cu atenție la pacienții vârstnici cu demență.

Evenimente adverse cerebrovasculare (EACV)

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu unele antipsihotice atipice, s-a observat o creștere de aproximativ 3 ori a riscului de evenimente adverse cerebrovasculare la pacienții cu demență. Datele cumulate din șase studii cu risperidonă, controlate cu placebo, efectuate preponderent la pacienți vârstnici (vârsta >65 ani) cu demență au relevat o incidență a EACV (grave și non-grave, la un loc) de 3,3% (33/1009) în rândul pacienților tratați cu risperidonă și de 1,2% (8/712) în rândul pacienților la care s-a administrat placebo. Riscul relativ (interval de încredere exact de 95%) a fost de 2,96 (1,34, 7,50). Mecanismul acest risc crescut nu este cunoscut. Nu se poate exclude o creștere a riscului pentru alte antipsihotice sau alte categorii de pacienți. Risperidonă Teva 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. În perioada de după punerea pe piață au fost înregistrate cazuri de hipotensiune arterială semnificativă din punct de vedere clinic în cazul utilizării risperidonei concomitent cu tratamentul antihipertensiv. Risperidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare cunoscute (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, anomalii de conducere cardiacă, deshidratare, hipovolemie sau boli cerebrovasculare). Dacă hipotensiunea arterială ortostatică persistă, trebuie evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului cu Risperidonă Teva.

Leucopenie, neutropenie și agranulocitoză

În contextul utilizării medicamentelor antipsihotice, inclusiv a Risperidonă Teva, au fost raportate evenimente de leucopenie, neutropenie și agranulocitoză. Agranulocitoza a fost raportată foarte rar (< 1/10 000 pacienți) în perioada de supraveghere după punerea pe piață.

Pacienții cu istoric de număr scăzut de leucocite semnificativ clinic sau de leucopenie/neutropenie indusă medicamentos trebuie monitorizați pe parcursul primelor luni de terapie și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Risperidonă Teva la primul semn de scădere semnificativă clinic a numărului de leucocite, în absența altor factori cauzatori.

Pacienții cu neutropenie semnificativă clinic trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția febrei sau a altor simptome sau semne de infecție și tratați imediat în cazul în care apar astfel de simptome sau semne. La pacienții cu neutropenie severă (număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9/l$) se va întrerupe tratamentul cu Risperidonă Teva și trebuie monitorizat numărul leucocitelor până la revenirea la valorile normale.

Diskinezie tardivă/simptome extrapiramidale (DT/SEP)

Medicamentele cu proprietăți antagoniste față de receptorii dopaminergici au fost asociate cu inducerea diskineziei tardive, caracterizate prin mișcări ritmice involuntare, predominant la nivelul limbii și/sau feței. Debutul simptomelor extrapiramidale este un factor de risc pentru apariția diskineziei tardive. În cazul apariției semnelor și simptomelor de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu orice fel de antipsihotice.

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent stimulante psihomotorii (de exemplu, metilfenidat), cât și risperidonă, din cauza posibilității de apariție a simptomelor extrapiramidale atunci când se ajustează doza unuia sau ambelor medicamente. Se recomandă întreruperea treptată a tratamentului cu stimulant psihomotor (vezi pct. 4.5).

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

În timpul tratamentului cu antipsihotice a fost raportată apariția sindromului neuroleptic malign, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate nervoasă vegetativă, stare alterată de conștiință și concentrații plasmatiche crescute ale creatinfosfokinazei. Simptome suplimentare pot include mioglobulinurie (rhabdmioliză) și insuficiență renală acută. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă administrarea tuturor antipsihoticelor, inclusiv a Risperidonă Teva.

Boală Parkinson și demența cu corpi Lewy

Medicii trebuie să evalueze raportul risc/beneficiu atunci când prescriu medicamente antipsihotice, inclusiv Risperidonă Teva, pacienților cu boala Parkinson sau demență cu corpi Lewy (DCL). Boala Parkinson se poate agrava cu risperidonă. Ambele grupuri de pacienți pot prezenta risc crescut de sindrom neuroleptic malign, precum și o sensibilitate crescută la medicamente antipsihotice; acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Această sensibilitate crescută se poate manifesta, pe lângă simptomele extrapiramidale, prin stare de confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente.

Reacții de hipersensibilitate

Deși tolerabilitatea cu risperidona administrată orală trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului cu Risperidonă Teva, au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice în perioada de după punerea pe piață la pacienți care au tolerat anterior risperidona administrată oral (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Dacă apar reacții de hipersensibilitate, administrarea Risperidonă Teva trebuie întreruptă; trebuie instituite măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale după cum este adecvat clinic și pacientul trebuie monitorizat până ce semnele și simptomele se remit (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Hiperglicemie și diabet zaharat

În timpul tratamentului cu Risperidonă Teva au fost raportate cazuri de hiperglicemie, diabet zaharat și exacerbarea diabetului zaharat preexistent. În unele cazuri s-a raportat o creștere prealabilă a greutateii corporale, ceea ce poate constitui un factor de risc predispozant. Asocierea cu cetoacidoza a fost raportată foarte rar, iar asocierea cu coma diabetică a fost raportată rar. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată în conformitate cu ghidurile de tratament cu antipsihotice. Pacienții tratați cu orice fel de antipsihotice, inclusiv cu Risperidonă Teva trebuie monitorizați pentru apariția semnelor de hiperglicemie (precum polidipsia, poliuria, polifagia și starea de slăbiciune), iar pacienții cu diabet zaharat trebuie monitorizați periodic pentru depistarea oricăror deteriorări ale controlului glicemic.

Creștere ponderală

A fost raportată o creștere ponderală în greutate semnificativă în asociere cu administrarea de Risperidonă Teva. Greutatea corporală trebuie controlată periodic.

Hiperprolactinemie

Hiperprolactinemia este o reacție adversă frecventă a tratamentului cu Risperidonă Teva. La pacienții care prezintă dovezi ale unor reacții adverse posibile asociate cu prolactina (de exemplu ginecomastie, tulburări ale ciclului menstrual, anovulație, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă, galactoree) se recomandă evaluarea concentrațiilor plasmatiche ale prolactinei.

Studiile pe culturi tisulare indică faptul că proliferarea celulelor în tumorile mamare la om ar putea fi stimulată de prolactină. Deși până în prezent nu a fost demonstrată o corelație clară cu administrarea de antipsihotice în studiile clinice și epidemiologice, se recomandă prudență în cazul utilizării la pacienți cu antecedente medicale relevante. Risperidonă Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu hiperprolactinemie și la pacienți cu posibile tumori dependente de prolactină.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost foarte rar raportată după punerea pe piață. Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în cazul prescrierii de risperidonă la pacienți cu boli cardiovasculare cunoscute, antecedente heredocolaterale de prelungire a intervalului QT, bradicardie sau dezechilibre electrolitice (hipokaliemie, hipomagneziemie), deoarece poate crește riscul efectelor aritmogene, precum și în cazul utilizării concomitente cu medicamente al căror efect de prelungire a intervalului QT este cunoscut.

Convulsii

Risperidonă Teva trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de convulsii sau alte afecțiuni care pot scădea pragul convulsivant.

Priapism

În timpul tratamentului cu Risperidonă Teva poate apărea priapismul din cauza efectelor sale blocante alfa-adrenergice.

Reglarea temperaturii corporale

Perturbarea capacității organismului de a reduce temperatura corporală centrală a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Se recomandă o atenție corespunzătoare atunci când se prescrie Risperidonă Teva la pacienți care se vor afla în circumstanțe ce pot contribui la creșterea temperaturii centrale, cum sunt exerciții fizice intense, expunere la temperaturi extreme, tratament concomitent cu medicamente cu acțiune anticolinergică sau posibilitate de deshidratare.

Tromboembolism venos

Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) în contextul utilizării medicamentelor antipsihotice. Întrucât pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte de începerea și pe durata tratamentului cu Risperidonă Teva, cu luarea măsurilor profilactice corespunzătoare.

Sindromul de iris flasc intraoperator

Sindromul de iris flasc intraoperator (SIFI) a fost observat în timpul intervențiilor chirurgicale pentru cataractă la unii pacienți tratați cu antagoniști ai receptorilor alfa 1-adrenergici, inclusiv Risperidonă Teva (vezi pct. 4.8).

SIFI poate crește riscul de apariție a complicațiilor oculare în timpul intervenției chirurgicale și post-operator. Medicul chirurg oftalmolog trebuie informat înaintea intervenției chirurgicale despre utilizarea actuală sau în antecedente a tratamentului cu medicamente blocante alfa 1-adrenergice. Beneficiul potențial al întreruperii terapiei cu blocante alfa 1 adrenergice înaintea intervenției chirurgicale pentru cataractă nu a fost stabilit, și este necesară punerea în balanță a riscului de întrerupere a tratamentului cu antipsihotice.

Efect antiemetic

În studiile preclinice cu risperidonă a fost 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, Risperidonă Teva nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Risperidonă Teva trebuie administrat cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Administrare

Administrarea trebuie să se facă cu atenție pentru a evita injectarea accidentală a Risperidonă Teva într-un vas de sânge.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiunile risperidonei suspensie cu eliberare prelungită la administrarea concomitentă cu alte medicamente nu a fost evaluată sistematic. Datele privind interacțiunile medicamentoase furnizate la acest punct se bazează pe studiile efectuate cu risperidonă orală.

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT

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

Medicamente cu acțiune centrală și alcoolul etilic

Risperidona trebuie utilizată cu prudență în asociere cu alte substanțe care acționează la nivelul sistemului nervos central, dintre care în mod special alcool etilic, opiacee, antihistaminice și benzodiazepine, din cauza riscului crescut de sedare.

Levodopa și agoniștii dopaminergici

Risperidonă Teva poate antagoniza efectul levodopa și al altor agoniști dopaminergici. Dacă tratamentul simultan este considerat necesar, în special în stadiul terminal al bolii Parkinson, trebuie prescrisă doza minimă eficientă pentru fiecare medicament.

Medicamente cu efect hipotensiv

Ulterior punerii pe piață au fost înregistrate cazuri de hipotensiune arterială semnificativă clinic în cazul utilizării risperidonei concomitent cu tratamentul antihipertensiv.

Stimulante psihomotorii

Utilizarea concomitentă a stimulante psihomotorii (de exemplu metilfenidat) cu risperidona poate determina simptome extrapiramidale atunci când este schimbat oricare dintre tratamente sau ambele (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Risperidona este metabolizată în special prin intermediul CYP2D6 și, într-o mai mică măsură, prin intermediul CYP3A4. Atât risperidona, cât și metabolitul său activ 9-hidroxi-risperidona constituie substraturi pentru glicoproteina P (gp-P). Substanțele care modifică activitatea CYP2D6 sau substanțele care inhibă puternic sau induc activitatea CYP3A4 și/sau a gp-P pot influența farmacocinetica fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Inhibitori puternici ai CYP2D6

Administrarea Risperidonă Teva concomitent cu un inhibitor puternic al CYP2D6 poate crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, însă într-o măsură mai mică pe cele ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a acesteia. Dozele mai mari de inhibitori puternici ai CYP2D6 pot crește concentrațiile fracției cu acțiune antipsihotică a risperidonei (de exemplu, paroxetina, vezi mai jos). Se anticipează că alți inhibitori ai CYP2D6, precum chinidina, pot să influențeze într-un mod similar concentrațiile plasmatice ale risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a paroxetinei, chinidinei sau a unui alt inhibitor puternic al CYP2D6, în special la doze mari, medicul trebuie să reevalueze doza de Risperidonă Teva.

Inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P

Administrarea Risperidonă Teva concomitent cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P poate crește substanțial concentrațiile plasmatice ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a itraconazolului sau a unui alt inhibitor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P, medicul trebuie să reevalueze doza de Risperidonă Teva.

Inductori ai CYP3A4 și/sau ai gp-P

Administrarea Risperidonă Teva concomitent cu un inductor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P poate scădea concentrațiile plasmatice ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Atunci când este inițiată sau întreruptă administrarea concomitentă a carbamazepinei sau a unui alt inductor puternic al CYP3A4 și/sau gp-P, medicul trebuie să reevalueze doza de Risperidonă Teva. Inductorii CYP3A4 își exercită efectul într-o manieră dependentă de timp și poate dura cel puțin 2 săptămâni de la inițiere pentru ca aceștia să își atingă

efectul maxim. În schimb, la întreruperea tratamentului, inducția CYP3A4 poate necesita o perioadă de minim 2 săptămâni pentru scăderea efectului.

Medicamente cu rată înaltă de legare de proteinele plasmatic

La administrarea Risperidonă Teva concomitent cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, nu se observă nici un fel de detașare relevantă clinic a medicamentelor de la nivelul proteinelor plasmatic.

Atunci când se administrează medicație concomitentă, trebuie consultat prospectul corespunzător pentru informații privitoare la căile de metabolizare și posibila necesitate de ajustare a dozei.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți. Relevanța rezultatelor provenite din aceste studii la copii și adolescenți nu este cunoscută.

Exemple

Mai jos sunt prezentate exemple de medicamente care pot 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 gp-P, nu modifică farmacocinetica risperidonei și a fracțiunii sale cu acțiune antipsihotică.
- Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al gp-P, a scăzut concentrațiile plasmatic ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Anticolinesterazice:

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

Antiepileptice

- S-a demonstrat că administrarea carbamazepinei, un inductor puternic al CYP3A4 și un inductor al gp-P, scade concentrațiile plasmatic ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Efecte similare pot fi observate, de exemplu, în cazul fenitoiniei și al fenobarbitalului, care, la fel ca glicoproteina P, induc activitatea enzimei hepatice CYP3A4.
- Topiramatul a scăzut într-o proporție mică biodisponibilitatea risperidonei, însă nu și a fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Prin urmare, este puțin probabil ca această interacțiune să fie semnificativă clinic.

Antifungice:

- Itraconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, la administrarea în doză de 200 mg/zi, a crescut concentrațiile plasmatic ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei cu aproximativ 70%, în cazul administrării unor doze de risperidonă de 2 mg până la 8 mg/zi.

- Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor al gp-P, la administrarea în doză de 200 mg/zi, a crescut concentrațiile plasmatice ale risperidonei și a scăzut concentrațiile plasmatice ale 9-hidroxi-risperidonei.

Antipsihotice:

- Fenotiazinele pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, însă nu și pe cele ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Antivirale:

- Inhibitori de protează: Nu sunt disponibile date din studii oficiale; cu toate acestea, deoarece ritonavir este un inhibitor puternic al CYP3A4 și un inhibitor slab al CYP2D6, este posibil ca ritonavir și inhibitorii de protează potențați cu ritonavir să crească concentrațiile fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Beta-blocante:

- Unele beta-blocante pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, însă nu și pe cele ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Blocante ale canalelor de calciu:

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

Medicamente cu acțiune gastrointestinală:

- Antagoniști ai receptorilor H₂: Cimetidina și ranitidina, medicamente cu acțiune inhibitorie slabă asupra CYP2D6 și CYP3A4, au crescut biodisponibilitatea risperidonei, dar numai într-o proporție minoră pe cea a fracțiunii cu acțiune antipsihotică.

ISRS și antidepressivele triciclice:

- Fluoxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, însă într-o măsură mai mică pe cele ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică.

- Paroxetina, un inhibitor puternic al CYP2D6, crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar într-o măsură mai mică pe cele ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică, la doze de până la 20 mg/zi. Cu toate acestea, doze mai mari de paroxetină pot crește concentrațiile fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

- Antidepressivele triciclice pot crește concentrațiile plasmatice ale risperidonei, dar nu și pe cele ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Amitriptilina nu influențează farmacocinetica risperidonei sau a fracțiunii cu acțiune antipsihotică a acesteia.

- 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 fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei. Cu toate acestea, doze de peste 100 mg/ de sertralină sau fluvoxamină pot crește concentrațiile fracțiunii cu acțiune antipsihotică a risperidonei.

Efectul risperidonei asupra farmacocineticii altor medicamente

Antiepileptice:

- Nu a fost evidențiat niciun efect clinic relevant al risperidonei asupra farmacocineticii valproatului sau topiramatului.

Antipsihotice:

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

Glicozide digitale:

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

Litiu:

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

Administrarea risperidonei concomitent cu furosemida

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea risperidonei la femeile gravide. Risperidona nu s-a dovedit teratogenă în studiile efectuate la animale, dar au fost observate alte tipuri de efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial la om.

La nou-născuții expuși la antipsihotice (inclusiv Risperidonă Teva) în trimestrul trei de sarcină prezintă risc de reacții adverse, inclusiv simptome extrapiramidale și/sau simptome de sevraj după naștere, care pot varia ca severitate și durată. Au fost raportate simptome precum agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, detresă respiratorie sau tulburări de alimentație. În consecință, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Risperidonă Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazurile în care este absolut necesar.

Alăptarea

În studiile efectuate la animale, risperidona și 9-hidroxi-risperidona se excretă în lapte. S-a demonstrat, de asemenea, că risperidona și 9-hidroxi-risperidona se excretă în laptele uman în cantități mici. Nu sunt disponibile date cu privire la reacțiile adverse apărute la sugarii alăptați. Din acest motiv, avantajul alăptării trebuie evaluat prin raportare la riscurile potențiale pentru copil.

Fertilitatea

Ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor dopaminergici D2, Risperidonă Teva crește concentrația plasmatică a prolactinei. Hiperprolactinemia poate suprima GnRH de la nivelul hipotalamusului, determinând reducerea secreției hipofizare de gonadotropină. 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.

În studiile non-clinice nu au fost observate efecte relevante.

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

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

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții la medicament (RAM) conform raportărilor (frecvență $\geq 1/10$) sunt: insomnia, anxietatea, cefaleea, infecțiile la nivelul căilor respiratorii superioare, parkinsonismul și depresia.

RAM aparent corelate cu doza au fost parkinsonismul și acatisia.

După punerea pe piață au fost raportate reacții grave la locul injectării, printre care necroză la locul injectării, abcese, celulită, ulceratii, hematoame, chisturi și noduli. Frecvența este considerată necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cazuri izolate a fost necesară intervenția chirurgicală.

În continuare sunt prezentate toate RAIM asociate cu risperidona, raportate din studiile clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață, în funcție de categoria de frecvență estimată din studiile clinice cu risperidonă. Se utilizează următorii termeni și frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă asociată cu administrarea medicamentului					
	Frecvența					
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecții la nivelul tractului respirator superior	pneumonie, bronșită, sinuzită, infecție la nivelul tractului urinar, gripă	infecții ale tractului respirator, cistită, infecții otice, infecții oculare, amigdalită, onicomicoză, celulită, infecții, infecții localizate, infecții virale, acarodermatită, abces subcutanat			
Tulburări hematologice și limfatice		anemie	scăderea numărului de celule sanguine albe, trombocitopenie, scăderea hematocritului	agranulocitoză ^c , neutropenie, creșterea numărului de eozinofile		
Tulburări ale sistemului imunitar			hipersensibilitate	reacție anafilactică ^c		
Tulburări endocrine		hiperprolactinemie ^a	glicozurie	secreție inadecvată de hormon antidiuretic		

Tulburări metabolice și de nutriție		hiperglicemie, creștere ponderală, creșterea apetitului alimentar, scădere ponderală, scăderea apetitului alimentar	diabet zaharat ^b , anorexie, trigliceride crescute, nivel crescut de colesterol sanguin	intoxicație cu apă ^c , hipoglicemie, hiperinsulinemie ^c , polidipsie	cetoacidoza diabetică	
Tulburări psihice	insomnie ^d , depresie, anxietate	tulburări de somn, agitație, libido scăzut	manie, stare confuzională, anorgasmie, nervozitate, coșmaruri	catatonie, somnambulism, tulburare de alimentație asociată cu somnul, aplatizare afectivă		
Tulburări ale sistemului nervos	parkinsonism ^d , cefalee	sedare/somnolență, acatisie ^d , distonie ^d , amețeală, diskinezie ^d , tremor	diskinezie tardivă, ischemie cerebrală, pierderea conștienței, convulsii ^d , sincopă, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de echilibru, coordonare anormală, amețeală posturală, tulburări de atenție, dizartrie, disgeuzie, hipoestezie, parestezie	sindrom neuroleptic malign, tulburări cerebrovasculare, lipsa receptivității la stimuli, scăderea nivelului de conștiență, comă diabetică, titubații ale capului		
Tulburări oculare		vedere încețoșată	conjunctivită, xeroftalmie, creșterea secreției lacrimale, hiperemie oculară	ocluzia arterei retiniene, glaucom, tulburări de motilitate oculară, oculogirație, fotofobie, formarea de cruste palpebrale, sindrom de iris flasc (intraoperator) ^c		
Tulburări acustice și vestibulare			vertij, tinitus, otalgie			
Tulburări cardiace		tahicardie	fibrilație atrială, bloc atrioventricular, tulburări de conducere, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, bradicardie, anomalii pe electrocardiogramă, palpitații	aritmie sinusală		

Tulburări vasculare		hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	hipotensiune arterială ortostatică	embolie pulmonară, tromboză venoasă, hiperemie facială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		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		
Tulburări gastro-intestinale		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	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie	prurit, alopecie, eczemă, xerodermie, eritem, modificări de colorație a tegumentelor, acnee, dermatită seboreică	erupție cutanată medicamentoasă, urticarie, hiperkeratoză, mătreață, afecțiuni cutanate, leziuni cutanate	angioedem	Sindrom Stevens – Johnson/ necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		spasme musculare, dureri musculo-scheletice, dorsalgii, artralгии	creșterea creatinfosfokinazei sanguine, redoare articulară, tumefacția articulațiilor, hipotonie musculară, cervicalgie	rabdomioliză, postură anormală		
Tulburări renale și ale căilor urinare		incontinență urinară	polakiurie, retenție urinară, disurie			
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală				Sindromul abstenenței neonatale ^c		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		disfuncție erectilă, amenoree, galactoree	tulburări de ejaculare, întârzierea menstruației, tulburări de menstruație ^d , ginecomastie, disfuncție sexuală, dureri la nivelul sânului, disconfort	priapism ^c , angorjarea sânilor, creșterea în dimensiuni a sânilor, secreții mamare		

			la nivelul sânului, secreții vaginale			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		edem ^d , pirexie, dureri toracice, astenie, fatigabilitate, dureri, reacții la nivelul locului de injectare	edem facial, frisoane, creșterea temperaturii corporale, mers anormal, sete, disconfort toracic, maleză, senzații anormale, indurație ^c	hipotermie, scăderea temperaturii corporale, senzație de rece la nivelul extremităților, sindrom de întrerupere, disconfort		
Tulburări hepatobiliare		valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale gama-glutamyltransferaze lor	valori crescute ale enzimelor hepatice	icter		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		căderi	dureri asociate cu procedurile utilizate			

^a Hiperprolactinemia poate determina în unele cazuri ginecomastie, tulburări ale ciclului menstrual, amenoree, anovulație, galactoree, tulburări de fertilitate, libido scăzut, disfuncție erectilă.

^b 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 la toți subiecții tratați cu risperidonă din toate studiile clinice a fost de 0,43%.

^c Nu a fost observat în studiile clinice cu risperidonă, dar a fost observat în contextul utilizării risperidonei după punerea pe piață.

^d Pot apărea tulburări extrapiramidale: **parkinsonism** (hipersecreție salivară, rigiditate musculo-scheletală, parkinsonism, hipersialoree, semnul roții dințate, bradichinezie, hipochinezie, facies fîjat, spasticitate musculară, akinezie, rigiditate nucală, rigiditate musculară, mers parkinsonian și reflex glabellar anormal, tremor parkinsonian în repaus), **acatisie** (acatisie, agitație, hiperkinezie și sindromul picioarelor neliniștite), tremor, **diskinezie** (diskinezie, 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, spasm lingual și trismus. Trebuie remarcată includerea unui spectru mai larg de simptome care nu sunt exclusiv de origine extrapiramidală. **Insomnia** include insomnie de inducție, insomnie intermediară. **Convulsiile** includ convulsii Grand mal; **Tulburările menstruale** includ menstruație neregulată, oligomenoree. **Edemele** includ edem generalizat, edem periferic, edem cu godeu.

Reacțiile adverse observate cu formele farmaceutice de paliperidonă

Paliperidona este metabolitul activ al risperidonei și, prin urmare, profilurile de reacții adverse ale acestor substanțe (incluzând ambele forme farmaceutice, atât cea orală, cât și cea injectabilă) sunt reciproc relevante. Pe lângă reacțiile adverse menționate mai sus, în cazul utilizării paliperidonei a fost observată următoarea reacție adversă, care este de așteptat să apară și în cazul Risperidonă Teva.

Tulburări cardiace

Sindrom de tahicardie ortostatică posturală.

Reacție anafilactică

Ulterior punerii pe piață au fost raportate, rar, cazuri de reacție anafilactică după administrarea injectabilă a Risperidonă Teva la pacienți care au tolerat anterior risperidona administrată oral (vezi pct. 4.4).

Efecte de clasă

Ca în cazul altor antipsihotice, după punerea pe piață a risperidonei au fost raportate cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT. Alte efecte cardiace de clasă raportate pentru antipsihoticele care prelungesc intervalul QT includ aritmia ventriculară, fibrilația ventriculară, tahicardia ventriculară, moartea cardiacă subită, stopul cardiac și torsada vârfurilor.

Tromboembolism venos

În contextul utilizării medicamentelor antipsihotice au fost raportate cazuri de tromboembolism venos, inclusiv cazuri de embolie pulmonară și tromboză venoasă profundă (cu frecvență necunoscută).

Creștere ponderală

În cadrul studiului clinic dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, 9% dintre pacienții tratați cu risperidonă față de 6% dintre cei cărora li s-a administrat placebo au prezentat o creștere ponderală de $\geq 7\%$ din greutatea corporală la momentul de referință final. În cadrul studiului deschis cu risperidonă, cu durata de 1 an, modificările ponderale ale pacienților individuali s-au situat în general în limitele a $\pm 7\%$ față de greutatea corporală inițială; 25% dintre pacienți au prezentat o creștere ponderală 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 direct la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48,

sector 1 București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro .

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Întrucât este mai puțin probabil ca supradozajul să apară la medicamentele administrate parenteral decât la 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 amplificarea efectelor farmacologice cunoscute 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 supradozajul combinat de risperidonă orală și paroxetină.

În caz de supradozaj acut, trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente.

Tratament

Se asigură și se menține permeabilitatea căilor respiratorii și se instituie oxigenarea și ventilarea adecvată. Monitorizarea funcțiilor cardiovasculare trebuie inițiată imediat și trebuie să includă monitorizare electrocardiografică continuă pentru a diagnostica posibilele aritmii.

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, alte antipsihotice, cod ATC: N05AX08

Mecanism de acțiune

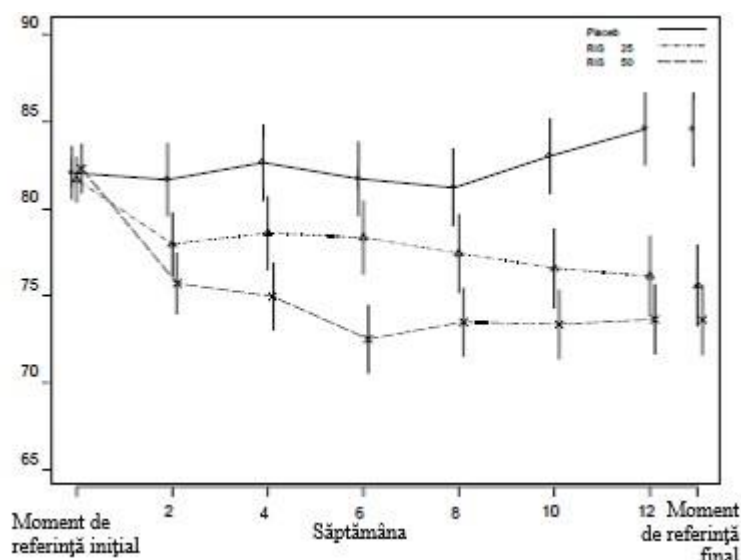
Risperidona este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietăți unice. Are un nivel înalt de afinitate pentru receptorii serotoninergici 5-HT₂ și receptorii dopaminergici D₂. De asemenea, risperidona se leagă de receptorii alfa₁-adrenergici, și cu o afinitate mai mică, de receptorii H₁-histaminergici și alfa₂-adrenergici. Risperidona nu are afinități de legare la receptorii colinergici. Deși risperidona este un antagonist potent al receptorilor dopaminergici D₂ care îmbunătățește simptomele pozitive ale schizofreniei, în comparație cu alte antipsihotice clasice, aceasta determină în măsură mai mică deprimarea activităților motorii și inducerea catalepsiei. Antagonismul central echilibrat al receptorilor serotoninergici și dopaminergici poate reduce riscul de reacții adverse extrapiramidale și extinde activitatea terapeutică la simptomele negative și afective ale schizofreniei.

Eficacitate clinică

Eficacitatea risperidonei suspensie cu eliberare prelungită (25 mg și 50 mg) în tratamentul manifestărilor tulburărilor psihotice (schizofrenie/tulburare schizoafectivă) a fost stabilită într-un studiu clinic controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la pacienți adulți cu psihoză internă și tratați în ambulatoriu, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie.

Într-un studiu comparativ cu durata de 12 săptămâni, efectuat la pacienți cu schizofrenie stabiliți terapeutic, risperidona suspensie cu eliberare prelungită s-a dovedit a fi la fel de eficace ca forma farmaceutică constând în comprimate cu administrare orală. Siguranța și eficacitatea pe termen lung (50 de săptămâni) ale risperidonei suspensie cu eliberarea prelungită au fost evaluate, de asemenea, într-un studiu deschis la pacienți cu psihoză stabiliți terapeutic, internă și tratați în ambulatoriu, care au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru schizofrenie sau tulburare schizoafectivă. Eficacitatea risperidonei suspensie cu eliberare prelungită s-a menținut în timp (Figura 1).

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



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția risperidonei din componența suspensiei de risperidonă cu eliberare prelungită este totală.

După administrarea unei singure injecții intramusculare de risperidonă cu eliberare prelungită, profilul eliberării medicamentului constă în eliberarea unei proporții inițiale mici de risperidonă (<1% din doză), urmată de o perioadă de latență cu durata de 3 săptămâni. Principala eliberare a risperidonei începe din săptămâna a 3-a și se menține între săptămânile 4 și 6, diminuându-se apoi până în săptămâna 7. Din acest motiv, trebuie asigurată suplimentarea cu antipsihotice orale pe parcursul primelor 3 săptămâni de tratament cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită (vezi pct. 4.2).

Prin combinarea profilului de eliberare cu schema de administrare (injecție intramusculară la fiecare două săptămâni) se asigură concentrații plasmatice terapeutice susținute. Concentrațiile plasmatice terapeutice se mențin până la 4-6 săptămâni după ultima injecție cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită.

După injecții intramusculare repetate cu doze de 25 mg sau 50 mg de risperidonă suspensie cu eliberare prelungită la fiecare două săptămâni, valorile mediane ale concentrației plasmatice minime și ale concentrației plasmatice maxime pentru fracțiunea cu acțiune antipsihotică au fluctuat între 9,9 și 19,2 ng/ml și, respectiv, între 17,9 și 45,5 ng/ml. Nu s-a observat nicio acumulare plasmatică a risperidonei în cazul utilizării pe termen lung (12 luni) la pacienții cărora li s-au administrat doze de 25–50 mg pe cale injectabilă, la fiecare două săptămâni.

Studiile menționate mai sus au fost efectuate cu injecții administrate intramuscular în mușchiul gluteal. Injecțiile intramusculare în mușchiul deltoid și cel gluteal sunt bioechivalente și, prin urmare, interschimbabile.

Distribuție

Risperidona se distribuie rapid. Volumul de distribuție este de 1-2 l/kg. În plasmă, risperidona se leagă de albumină și alfa-1-acid glicoproteină. Legarea risperidonei de proteinele plasmatice 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 cu 9-hidroxi-risperidona constituie fracțiunea cu activitate antipsihotică. CYP2D6 este supus polimorfismului genetic. La persoanele cu o metabolizare extensivă a CYP2D6, risperidona este convertită rapid în 9-hidroxi-risperidonă, în timp ce la persoanele cu metabolizare CYP2D6 redusă, aceasta este convertită mult mai lent. Deși persoanele cu metabolizare extensivă prezintă concentrații plasmatice mai mici de risperidonă și concentrații plasmatice mai mari de 9-hidroxi-risperidonă comparativ cu cele la care metabolizarea este lentă, farmacocinetica combinată a risperidonei și 9-hidroxi-risperidonei (mai precis, fracțiunea cu acțiune antipsihotică) după administrarea în doză unică și în doze repetate 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* pe microzomi hepatici umani au indicat că risperidona, la concentrații clinic relevante, 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 cu 9-hidroxi-risperidona reprezintă 35-45% din doza administrată oral. Restul se regăsește sub formă de metaboliți inactivi. Faza eliminării este completă la aproximativ 7-8 săptămâni după ultima injecție cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită.

Liniaritate

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

Vârstnici, insuficiență hepatică și insuficiență renală

Un studiu farmacocinetic cu risperidonă orală administrată în doză unică a evidențiat o creștere medie cu 43% a concentrațiilor plasmatice pentru fracțiunea cu acțiune antipsihotică, o prelungire cu 38% a timpului de înjumătățire plasmatică și o reducere cu 30% a clearance-ului plasmatic pentru fracțiunea cu acțiune antipsihotică în cazul pacienților vârstnici.

La adulții cu afectare renală moderată, clearance-ul fracțiunii active a fost de ~48% din valoarea clearance-ului observat la adulții tineri sănătoși (interval de vârstă 25-35 ani). La adulții cu afectare renală severă, clearance-ul fracțiunii active a fost de ~31% din valoarea clearance-ului la adulții tineri sănătoși. Timpul de înjumătățire a fracțiunii active a fost de 16,7 ore la adulții tineri, de 24,9 ore la adulții cu disfuncție renală moderată (sau de ~1,5 ori mai lung decât la adulții tineri) și de 28,8 ore la adulții cu disfuncție renală severă (sau de ~1,7 ori mai lung decât la adulții tineri). Concentrațiile plasmatice ale risperidonei s-au situat în parametrii normali la pacienții cu insuficiență hepatică, dar media concentrației plasmatice a fracțiunii libere a risperidonei a crescut cu 37,1%.

Clearance-ul după administrarea orală și timpul de înjumătățire prin eliminare ale risperidonei și fracțiunii sale active la adulții cu insuficiență hepatică moderată și severă nu au fost semnificativ diferite de valorile înregistrate pentru acești parametri la adulții tineri sănătoși.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Nu s-a observat nicio corelație între concentrațiile plasmatice ale fracțiunii cu acțiune antipsihotică și modificarea scorurilor totale PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale* - scala de evaluare a simptomelor pozitive și negative din schizofrenie) și a scorurilor totale ESRS (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale* - scala de evaluare a simptomelor extrapiramidale) pe parcursul vizitelor de evaluare din oricare din studiile de fază III în care au fost investigate eficacitatea și siguranța.

Sexul, rasa și fumatul

O analiza de farmacocinetică populațională nu a evidențiat niciun efect vizibil al rasei, sexului și fumatului asupra farmacocineticii risperidonei sau a fracțiunii cu activitate 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 risperidonă cu eliberare prelungită (până la 12 luni de administrare intramusculară) au constat în stimularea glandelor mamare mediată de prolactină, modificări ale tractului genital masculin și feminin și efecte la nivelul sistemului nervos central (SNC), asociate cu activitatea farmacodinamică a risperidonei. Într-un studiu de toxicitate la pui de șobolani cărora li s-a administrat risperidonă orală, a fost observată creșterea mortalității puilor și întârzierea dezvoltării fizice. Într-un studiu cu durata de 40 de săptămâni efectuat la pui de câine cărora li s-a administrat risperidonă orală, s-au observat întârzieri ale maturizării sexuale. Pe baza valorii ASC, creșterea oaselor lungi nu a fost influențată la câini în contextul unei expuneri de 3,6 ori mai mari decât expunerea maximă la om după administrare orală la adolescenți (1,5 mg pe zi); pe de altă parte, au fost observate efecte asupra oaselor lungi și a maturizării sexuale în cazul unei expuneri de 15 ori mai mari decât expunerea maximă după administrare orală la adolescenți.

Risperidona nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. În studiile cu risperidonă privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan au fost observate efecte adverse asupra comportamentului de împerechere la părinți și asupra greutateii la naștere și a supraviețuirii puilor. La șobolan, expunerea intrauterină la risperidonă s-a corelat cu deficite cognitive la maturitate. Alți antagoniști ai dopaminei administrați la animale gestante au avut efecte negative asupra învățării și dezvoltării motorii ale puilor.

Administrarea de risperidonă suspensie cu eliberare prelungită la șobolani masculi și femele timp de 12 și 24 de luni a cauzat osteodistrofie la o doză de 40 mg/kg/2 săptămâni. Doza asociată cu efectul de osteodistrofie la șobolani a fost, calculată în mg/m², de 8 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om și este asociată cu o expunere plasmatică de 2 ori mai mare decât expunerea maximă anticipată la om cu doza maximă recomandată. La câinii cărora li s-a administrat risperidonă injectabilă în doze de până la 20 mg/kg/2 săptămâni nu au fost observate cazuri de osteodistrofie. Această doză a determinat expuneri plasmatice de până la 14 ori mai mari decât expunerea cu doza maximă recomandată la om.

Nu a existat nici o dovadă de potențial genotoxic.

După cum se anticipa pentru un antagonist puternic al receptorilor dopaminergici D₂, în studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă orală la șobolan și șoarece, s-au observat creșteri ale cazurilor de adenom al glandei hipofize (șoarece), adenom endocrin pancreatic (șobolan) și adenom al glandelor mamare (la ambele specii).

Într-un studiu de carcinogenitate în care s-a administrat intramuscular risperidonă suspensie cu eliberare prelungită la șobolani Wistar (Hanovra) (doze de 5 și 40 mg/kg/2 săptămâni), s-a observat o creștere a incidenței tumorilor endocrine pancreatice, ale glandei hipofize și corticosuprarenale la doza de 40 mg/kg, în timp ce apariția tumorilor glandelor mamare a fost observată la doze de 5 mg/kg și 40 mg/kg. Aceste tumori observate după administrarea orală și intramusculară pot fi corelate cu antagonismul prelungit la nivelul receptorilor dopaminergici D₂ și cu hiperprolactinemia. Studiile pe culturi tisulare indică faptul că proliferarea celulelor în tumorile mamare la om ar putea fi stimulată de prolactină. Hipercalcemia, postulată ca factor contributiv la creșterea incidenței tumorilor corticosuprarenale la șobolani tratați cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită, a fost observată la ambele doze. Nu există dovezi care să sugereze că hipercalcemia ar putea cauza feocromocitom la om.

Cazuri de adenom tubular renal au fost observate la șobolani masculi tratați cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită, în cazul administrării dozei de 40 mg/kg/2 săptămâni. În grupurile de control tratate cu doza mică, cu NaCl 0,9% sau microsfere vehicul nu au apărut tumori renale. Nu se cunoaște mecanismul

subiacent al apariției tumorilor renale la șobolani masculi Wistar (Hannover) tratați cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită. În studiile de carcinogenitate efectuate cu risperidonă orală la șobolani Wistar (Wiga) sau la șoareci Swiss nu s-a observat o creștere a incidenței tumorilor renale asociate tratamentului. Studiile efectuate pentru a explora diferențele dintre subulpini în ceea ce privește profilul organului tumoral sugerează că subulpina Wistar (Hanovra) folosită în studiul de carcinogenitate diferă substanțial de subulpina Wistar (Wiga) folosită în studiul carcinogenității după administrarea orală, din punct de vedere al modificărilor renale non-neoplazice spontane corelate cu vârsta, al creșterilor prolactinei serice și al modificărilor renale ca răspuns la risperidonă. Nu există date care să indice modificări renale la câinii tratați pe termen lung cu risperidonă suspensie cu eliberare prelungită.

Nu se cunoaște relevanța din punct de vedere al riscului pentru om a osteodistrofiei, a tumorilor mediate de prolactină și a tumorilor renale prezumate ca specifice anumitor tulpini de șobolan.

S-a observat iritație locală la nivelul locului de injectare la câini și șobolani după administrarea unor doze mari de risperidonă suspensie cu eliberare prelungită. Într-un studiu de carcinogenitate a formei cu administrare intramusculară, cu durata de 24 de luni, efectuat la șobolani, nu s-a observat o creștere a incidenței tumorilor la locul injectării nici în grupul la care s-a administrat substanța activă, nici în grupul în care s-a administrat substanța martor.

Studiile efectuate *in vitro* și *in vivo* la modelele animale arată că risperidona în doze mari poate 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 pentru suspensie injectabilă
poli(D,L-lactid-co-glicolidă)

Solvent

Polisorbat 20
Carmeloză sodică
Hidrogenofosfat disodic dihidrat
Acid citric
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani la 2-8 °C.

După reconstituire: Stabilitatea chimică și fizică după reconstituire au fost demonstrate pentru 24 de ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 6 ore la 25 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Tot pachetul se păstrează la frigider (2 – 8°C). Dacă refrigerarea nu este posibilă, medicamentul poate fi păstrat la temperaturi sub 25°C pentru maxim 7 zile înaintea administrării.

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Risperidonă 25 mg:

Pachet cu o tăviță din plastic conținând următoarele componente:

- un flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc clorobutilic și capsă detasabila din aluminiu cu disc roz, conținând pulberea pentru suspensie injectabilă
- o seringă preumplută din sticlă, cu vârf și piston cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, conținând 2 ml solvent
- un adaptor pentru flacon
- doua ace Terumo SurGuard®3 pentru injectare intramusculara: primul, de tip 21G UTW 1 inch (0.8 mm x 25 mm), cu protecție, pentru administrare deltoidă și al doilea, de tip 20G TW 2-inch (0.9 mm x 51 mm), cu protecție, pentru administrare în mușchiul gluteal

Mărimea ambalajului: Cutie cu 1, 2, 5 pachete.

Risperidonă 37,5 mg:

Pachet cu o tăviță din plastic conținând următoarele componente:

- un flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc clorobutilic și capsă detasabila din aluminiu cu disc verde, conținând pulberea pentru suspensie injectabilă
- o seringă preumplută din sticlă, cu vârf și piston cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, conținând 2 ml solvent
- un adaptor pentru flacon
- doua ace Terumo SurGuard®3 pentru injectare intramusculara: primul, de tip 21G UTW 1 inch (0.8 mm x 25 mm), cu protecție, pentru administrare deltoidă și al doilea, de tip 20G TW 2-inch (0.9 mm x 51 mm), cu protecție, pentru administrare în mușchiul gluteal

Mărimea ambalajului: Cutie cu 1, 2, 5 pachete.

Risperidonă 50 mg:

Pachet cu o tăviță din plastic conținând următoarele componente:

- un flacon din sticlă închis cu dop din cauciuc clorobutilic și capsă detasabila din aluminiu cu disc albastră, conținând pulberea pentru suspensie injectabilă
- o seringă preumplută din sticlă, cu vârf și piston cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri, conținând 2 ml solvent
- un adaptor pentru flacon
- doua ace Terumo SurGuard®3 pentru injectare intramusculara: primul, de tip 21G UTW 1 inch (0.8 mm x 25 mm), cu protecție, pentru administrare deltoidă și al doilea, de tip 20G TW 2-inch (0.9 mm x 51 mm), cu protecție, pentru administrare în mușchiul gluteal

Mărimea ambalajului: Cutie cu 1, 2, 5 pachete.

Risperidonă Teva este disponibil în ambalaje conținând 1, 2 sau 5 cutii unidoză.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Informații importante

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

Utilizați componentele furnizate

Componentele din această cutie sunt special concepute pentru a fi utilizate împreună cu Risperidonă Teva. Risperidonă Teva trebuie reconstituit numai cu solventul furnizat în ambalaj.

Nu înlocuiți niciun component din cutie.

Nu păstrați suspensia după reconstituire.

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

Administrarea corectă a dozei

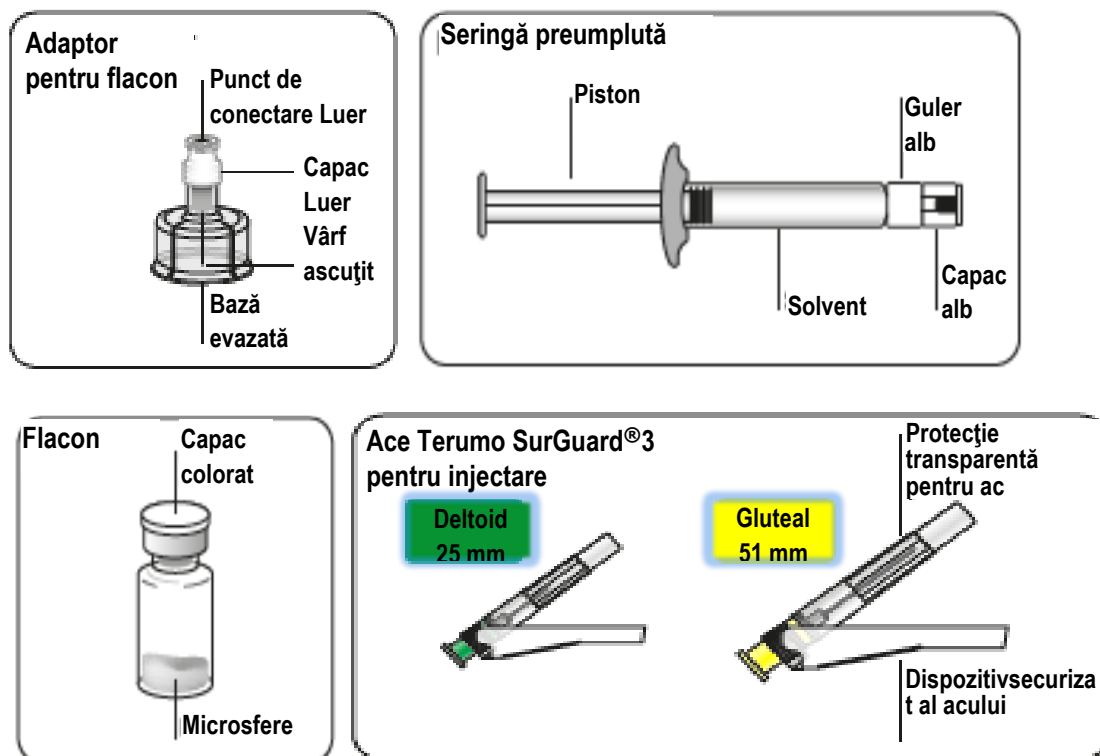
Trebuie administrat întregul conținut al flaconului pentru a asigura administrarea dozei prescrise de Risperidonă Teva.

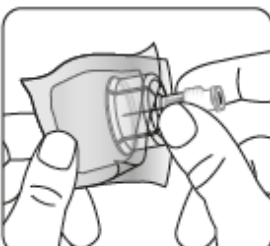
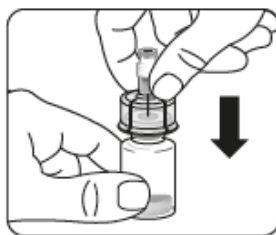
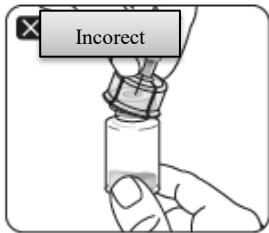
DISPOZITIV DE UNICĂ FOLOSINȚĂ

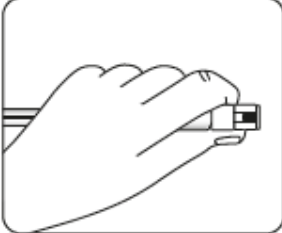
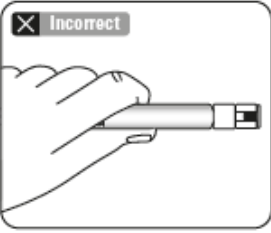
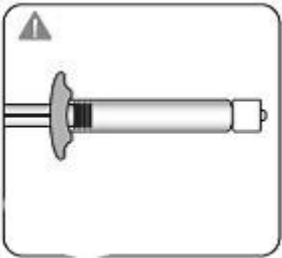
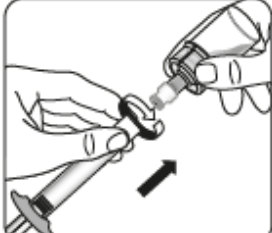
A nu se reutiliza

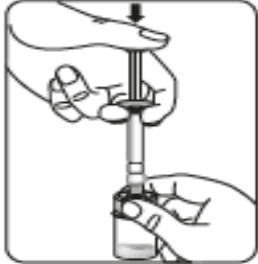
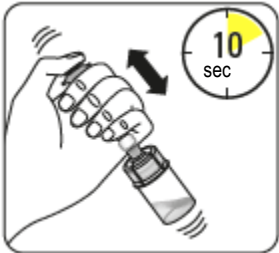
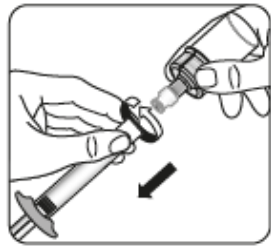
Dispozitivele medicale necesită materiale cu proprietăți specifice pentru a funcționa corespunzător. Aceste caracteristici au fost verificate doar pentru o singură utilizare. Orice încercare de reprocesare a dispozitivului pentru reutilizare ulterioară poate influența negativ integritatea dispozitivului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

Conținutul ambalajului unidoză

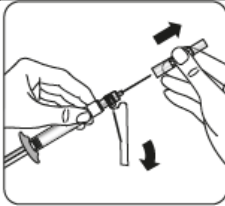
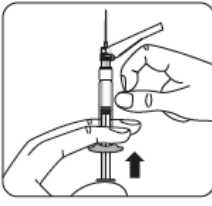
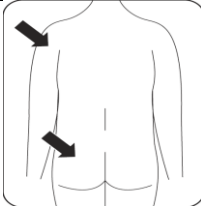
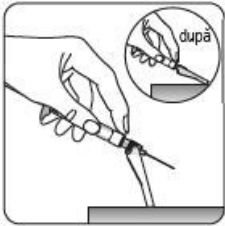


Pasul 1		Asamblarea componentelor	
Se scoate afară cutia	Se conectează la flacon adaptorul pentru flacon		
		 	
Se așteaptă 30 minute. Se scoate cutia cu 1 doză din frigider și se lasă la temperatura camerei timp de cel puțin 30 minute înainte de reconstituire. Nu se încălzește în alt mod.	Se scoate capacul flaconului Se îndepărtează capacul colorat al flaconului. Se șterge vârful dopului de cauciuc de culoare gri cu un <u>tampon cu alcool</u>. Se lasă să se usuce. Nu se îndepărtează dopul de cauciuc de culoare gri.	Se pregătește adaptorul pentru flacon Se îndepărtează folia blisterului și se scoate adaptorul pentru flacon, ținându-l de porțiunea dintre capacul alb al adaptorului și baza evazată. Nu se atinge deloc vârful ascuțit sau porțiunea de conectare Luer. Acest lucru va conduce la contaminare.	Se conectează la flacon adaptorul pentru Se așează 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, fapt confirmat prin auzirea unui „clic”. Nu se așează adaptorul pentru flacon în poziție înclinată, deoarece solvenul se poate scurge atunci când este transferat în flacon. 

Se conectează siringa preumplută la adaptorul pentru flacon			
 Se șterge porțiunea de conectare Se ține în poziție verticală pentru a evita scurgerile. Se ține flaconul de partea de jos și se șterge porțiunea de conectare a adaptorului (cercul albastru) cu un tampon cu alcool și se lasă să se usuce înainte de a se atașa siringa. Nu se agită. Nu se atinge porțiunea de conectare Luer a adaptorului. Acest lucru va conduce la contaminare.	 Se poziționează corect mâna Se ține de gulerul alb localizat la vârful seringii. Nu se ține siringa 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.  Atunci când capacul este îndepărtat, siringa va arăta ca în imagine Partea desfăcută a capacului se poate fi arunca.	 Se conectează siringa la adaptorul pentru flacon Se ține de marginea adaptorului pentru flacon pentru ca acesta să fie stabil. Se ține siringa de gulerul alb, se introduce și se apasă vârful seringii în interiorul cercului albastru al adaptorului pentru flacon și se rotește în sensul acelor de ceasornic pentru a se atașa siringa la adaptorul pentru flacon (nu se strânge prea tare). Nu se ține siringa de corpul din sticlă. Acest lucru poate conduce la slăbirea sau detașarea gulerului alb.

Pasul 2		Reconstituți microsferele	
 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 țigii pistonului cu ajutorul degetului mare.	 Se suspendă microsferele în solvent Se ține în continuare pistonul apăsat, se scutură cu putere timp de cel puțin 10 secunde, , așa cum indică imaginea. <u>Se verifică suspensia</u> Când este amestecată corespunzător, suspensia are un aspect uniform, gros și lăptos. Microsferele 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 extrage întregul conținut al flaconului în seringă.	 Se îndepărtează adaptorul pentru flacon Se ține de gulerul alb al seringii, se desface din adaptorul pentru flacon. Se elimină corespunzător atât flaconul, cât și adaptorul pentru flacon.

Pasul 3	Se atașează acul	
Deltoid 25 mm Gluteal 51 mm 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, folosind-o pentru a prinde de baza acului, după cum este indicat în imagine. Se ține de gulerul alb al seringii, se atașează seringă la amboul acului printr-o mișcare fermă de <u>rotire în sensul acelor de ceasornic</u> până când este fixată. Nu se atinge amboul acului. Acest lucru va conduce la contaminare.	Se resuspendă microsferele Se îndepărtează complet folia blisterului. Înainte de injectare, se scutură din nou seringă cu putere, pentru omogenizarea eventualelor sedimente.

Pasul 4	Se injectează doza			
				
Se îndepărtează protecția transparentă a acului Împingeți dispozitivul de siguranță al acului spre seringă, după cum este ilustrat în imagine. Apoi ținând de gulerul alb al seringii, scoateți cu atenție protecția transparentă a acului. Nu răsuciți protecția transparentă a acului, deoarece amboul se poate slăbi.	Se îndepărtează bulele de aer Țineți seringă cu vârful în sus și se loviți-o ușor cu degetele pentru ca bulele de aer să se ridice la suprafață. Apăsați lent și cu atenție 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 în mușchiul gluteal 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 la unghi de 45 de grade, pe o suprafață tare. Se împinge în jos cu o mișcare fermă și rapidă până când acul intră complet în dispozitivul de siguranță. i Se evită înțeparea cu acul Nu se utilizează ambele mâini. Nu se scoate intenționat sau nu se manipulează încorect dispozitivul de siguranță al acului. Nu se încearcă îndreptarea acului sau introducerea în dispozitivul de siguranță, dacă acesta 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 adecvat pentru obiecte ascuțite. Se aruncă și acul neutilizat furnizat în ambalaj.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, Haarlem, 2031GA
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16170/2025/01-03
16171/2025/01-03
16172/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2025