

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Rispolept® Consta®, 25 mg/2 mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem



Rispolept® Consta®, 37,5 mg/2 mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem



Rispolept® Consta®, 50 mg/2 mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem

INN: risperidon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rispolept Consta, 25 mg/2 mL:

Jedna bočica sadrži 25 mg risperidona.

1 mL rekonstituisane suspenzije sadrži 12,5 mg risperidona.

Rispolept Consta, 37,5 mg/2 mL:

Jedna bočica sadrži 37,5 mg risperidona.

1 mL rekonstituisane suspenzije sadrži 18,75 mg risperidona.

Rispolept Consta, 50 mg/2 mL:

Jedna bočica sadrži 50 mg risperidona.

1 mL rekonstituisane suspenzije sadrži 25 mg risperidona.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

1 mL rekonstituisane suspenzije sadrži 3 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem.

Bočica sa praškom

Prašak bele do skoro bele boje, lako se suspenduje u rastvaraču.

Napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem za rekonstituciju

Bistar, bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Rispolept Consta je indikovano kao terapija održavanja kod pacijenata sa shizofrenijom, čija je bolest stabilizovana uzimanjem oralnih antipsihotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Početna doza

Kod najvećeg broja pacijenata preporučena doza iznosi 25 mg, primenjena intramuskularno, na svake dve nedelje. Kod pacijenata čije je stanje stabilno prilikom uzimanja oralnog risperidona tokom dve ili više nedelja, treba razmotriti sledeću shemu konverzije. Pacijentima kod kojih se primenjuje doza od 4 mg ili manje oralnog risperidona, treba dati 25 mg leka Rispolept Consta, dok kod pacijenata kod kojih se primenjuju veće doze oralnog risperidona treba razmotriti primenu većih doza leka Rispolept Consta od 37,5 mg.

Ukoliko pacijenti trenutno ne uzimaju risperidon oralno, treba razmotriti da se pre intramuskularne primene započne oralno lečenje. Preporučena početna doza leka Rispolept Consta je 25 mg, na svake dve nedelje. Kod pacijenata kod kojih se primenjuju veće doze oralnih antipsihotika treba razmotriti primenu većih doza leka Rispolept Consta od 37,5 mg.

U toku tri nedelje nakon primene prve injekcije leka Rispolept Consta mora se osigurati dodatna antipsihotična terapija oralnim risperidonom ili prethodno korišćenim antipsihotikom (videti odeljak 5.2).

Lek Rispolept Consta ne treba primenjivati kod akutnih egzacerbacija shizofrenije bez obezbeđene dodatne terapije oralnim risperidonom ili prethodno korišćenim antipsihotikom u trajanju od 3 nedelje posle prve injekcije leka Rispolept Consta.

Doza održavanja

Kod najvećeg broja pacijenata preporučena doza je 25 mg, primenjena intramuskularno, na svake dve nedelje. Nekim pacijentima odgovaraju veće doze od 37,5 mg ili 50 mg. Povećanje doze ne treba vršiti češće nego na svake 4 nedelje. Terapijski efekat povećanja doze ne treba očekivati ranije od 3 nedelje nakon primene prve injekcije sa većom dozom leka. U kliničkim ispitivanjima sa dozom leka od 75 mg nije uočena dodatna prednost. Doze leka veće od 50 mg, na svake dve nedelje, se ne preporučuju.

Stariji

Nije potrebno prilagođavanje doze. Preporučena doza je 25 mg, primenjena intramuskularno, svake dve nedelje. Ukoliko pacijenti trenutno ne uzimaju risperidon oralno, preporučena doza leka Rispolept Consta je 25 mg na svake dve nedelje. Kod pacijenata čije je stanje stabilno prilikom uzimanja oralnog risperidona tokom dve ili više nedelja, treba razmotriti sledeću shemu konverzije. Pacijenti koji su lečeni sa 4 mg ili manje oralnog risperidona, treba dati 25 mg leka Rispolept Consta, dok kod pacijenata kod kojih se primenjuju veće doze oralnog risperidona treba razmotriti primenu veće doze leka Rispolept Consta od 37,5 mg.

Nakon primene prve injekcije leka Rispolept Consta pacijentima, u toku tri naredne nedelje treba obezbediti dodatnu terapiju antipsihoticima (videti odeljak 5.2). Postoji ograničen broj podataka iz kliničkih ispitivanja sa lekom Rispolept Consta kod starijih osoba. Lek Rispolept Consta kod starijih osoba treba primenjivati sa oprezom.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Lek Rispolept Consta nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega.

U slučaju da pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega treba da dobijaju lek Rispolept Consta, terapiju treba započeti sa oralnim risperidonom od 0,5 mg dva puta dnevno tokom prve nedelje. Druge nedelje može se dati 1 mg dva puta dnevno ili 2 mg jednom dnevno. Ako se ukupna oralna doza od najmanje 2 mg dnevno dobro podnosi, može se primeniti injekcija leka Rispolept Consta od 25 mg na svake dve nedelje.

Treba obezbediti adekvatnu dodatnu terapiju oralnim risperidonom tokom perioda od tri nedelje posle prve injekcije leka Rispolept Consta (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Rispolept Consta kod dece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Rispolept Consta treba primeniti na svake dve nedelje, kao duboku intramuskularnu injekciju, u predeo deltoida ili gluteusa, koristeći pritom odgovarajuću sigurnosnu iglu. Za deltoidnu primenu, upotrebiti iglu od 1 inča (25 mm) i davati injekcije naizmenično, u jedan pa u drugi rameni mišić. Za glutealnu primenu, upotrebiti iglu od 2 inča (50 mm) i davati naizmenično, u jedan pa u drugi gluteusni mišić. Ne primenjivati intravenski (videti odeljke 4.4 i 6.6).

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod pacijenata kod kojih ranije nije primenjivan risperidon, pre započinjanja terapije sa lekom Rispolept Consta, preporučuje se utvrđivanje podnošljivosti oralnog risperidona (videti odeljak 4.2).

Stariji sa demencijom

Lek Rispolept Consta nije ispitivan kod starijih pacijenata sa demencijom i zato nije indikovano za ovu grupu pacijenata. Lek Rispolept Consta nije registrovan za terapiju demencije povezanu sa poremećajem ponašanja.

Povećan mortalitet kod starijih sa demencijom

Meta-analizom 17 kontrolisanih kliničkih ispitivanja u kojima su ispitivani atipični antipsihotici, uključujući i oralno primenjen lek Rispolept, kod starijih pacijenata sa demencijom zapažena je povećana smrtnost kod pacijenata lečenih atipičnim antipsihoticima u odnosu na placebo. U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa oralnim oblikom leka Rispolept, u ovoj populaciji, incidenca mortaliteta je bila 4% u grupi koja je uzimala Rispolept, u poređenju sa mortalitetom od 3,1% u grupi koja je dobijala placebo. Odnos verovatnoće (95% interval pouzdanosti) iznosio je 1,21 (0,7; 2,1). Prosečna starost pacijenata (raspon) koji su umrli, iznosila je 86 godina (raspon starosti 67-100

godina). Podaci iz dva velika opservaciona klinička ispitivanja su pokazali da su stariji pacijenti sa demencijom koji su bili lečeni sa konvencionalnim antipsihoticima takođe u malom povećanom riziku od smrtnog ishoda u odnosu na pacijente koji nisu bili lečeni. Ne postoji dovoljno podataka da bi se precizno odredio značaj rizika i uzrok povećanog rizika nije poznat. Opseg povećane smrtnosti u opservacionim kliničkim ispitivanjima koji se može povezati sa antipsihotičnim lekovima i nekim različitim karakteristikama pacijenata nije jasan.

Istovremena upotreba sa furosemidom

U placebo kontrolisanim ispitivanjima oralno primenjenog leka Rispolept kod starijih pacijenata sa demencijom, povećanje incidence mortaliteta je zapažena kod pacijenata istovremeno lečenih furosemidom i risperidonom (7,3%; prosečna starost 89 godina, raspon starosti 75-97) u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo risperidonom (3,1%; prosečna starost 84 godine, raspon starosti 70-96) ili samo furosemidom (4,1%; prosečna starost 80 godina, raspon starosti 67-90). Povećan mortalitet u grupi pacijenata koji su primali furosemid i risperidon je primećena u 2 od 4 klinička ispitivanja. Istovremena upotreba risperidona i drugih diuretika (uglavnom tiazidnih diuretika u malim dozama) nije pokazala slične rezultate.

Patofiziološki mehanizam ove interakcije nije utvrđen, a takođe ni pouzdan uzročnik smrti. Ipak, treba biti oprezan i razmotriti odnos rizika i koristi od ove kombinacije lekova, odnosno istovremenu primenu sa drugim jakim diureticima treba razmotriti pre započinjanja terapije. Kod pacijenata koji su primali druge diuretike u kombinaciji sa risperidonom nije zapažena povećana incidenca mortaliteta. Bez obzira na terapiju, dehidracija je uočena kao opšti faktor rizika za mortalitet i zato je treba pažljivo izbegavati kod starijih pacijenata sa demencijom.

Cerebrovaskularni neželjeni događaji (engl. *cerebrovascular adverse events*, CVAE)

Aproksimativno 3-puta povećan rizik od cerebrovaskularnih neželjenih događaja se javio u randomizovanim placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa nekoliko atipičnih antipsihotika kod populacije sa demencijom. Objedinjeni podaci iz 6 placebo-kontrolisanih ispitivanja sa lekom Rispolept kod uglavnom starijih pacijenata sa demencijom (preko 65 godina starosti) pokazali su da su se cerebrovaskularni neželjeni događaji (ozbiljni i oni koji nisu ozbiljnog karaktera, kombinovano) javili kod 3,3% (33/1009) pacijenata koji su primali risperidon i 1,2% (8/712) pacijenata koji su primali placebo. Odnos verovatnoće (95% interval pouzdanosti) je bio 2,96 (1,34; 7,50). Mehanizam ovog povećanog rizika nije utvrđen. Povećani rizik se ne može isključiti kod primene drugih antipsihotika ili kod druge populacije pacijenata. Lek Rispolept Consta se treba sa oprezom primenjivati kod osoba sa faktorima rizika za nastanak moždanog udara.

Ortostatska hipotenzija

Zbog blokade alfa-adrenergičkih receptora, risperidon može izazvati (ortostatsku) hipotenziju, naročito na početku terapije. Klinički značajna hipotenzija je utvrđena u postmarketinškom periodu kod istovremene primene risperidona i antihipertenzivne terapije. Risperidon sa oprezom treba davati pacijentima sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem (npr. insuficijencija srca, infarkt miokarda, abnormalnosti sprovođenja impulsa, dehidracija, hipovolemija ili cerebrovaskularno oboljenje). Ako klinički značajna ortostatska hipotenzija perzistira, treba proceniti odnos koristi i rizika dalje terapije lekom Rispolept Consta.

Leukopenija, neutropenija i agranulocitoza

Slučajevi leukopenije, neutropenije i agranulocitoze su bili prijavljeni sa antipsihoticima, uključujući lek Rispolept Consta. Agranulocitoza je bila prijavljena veoma retko (<1/10000 pacijenata) tokom postmarketinškog perioda.

Pacijente sa istorijom klinički značajnog niskog broja belih krvnih zrnaca (engl. *white blood cell*, WBC) ili lekom izazvane leukopenije/neutropenije treba pratiti tokom prvih nekoliko meseci terapije i treba uzeti u razmatranje prekid terapije lekom Rispolept Consta ako se uoči prvi znak klinički značajnog pada u broju belih krvnih zrnaca (WBC) u odsustvu drugih uzročnih faktora.

Pacijente sa klinički značajnom neutropenijom treba pažljivo pratiti zbog groznice ili drugih simptoma ili znakova infekcije i lečiti ih bez odlaganja kada nastanu takvi simptomi ili znaci. Pacijenti sa teškom neutropenijom (apsolutni broj neutrofila $< 1 \times 10^9/L$) treba da prestanu sa uzimanjem leka Rispolept Consta, a broj belih krvnih zrnaca (WBC) treba da se prati do oporavka.

Tardivna diskinezija (TD)/ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Lekovi koji su antagonisti dopaminskih receptora povezani su sa javljanjem tardivne diskinezije koja se karakteriše ritmičkim nevoljnim pokretima, najčešće jezika i/ili lica. Pokazano je da pojava ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja faktor rizika za nastanak tardivne diskinezije. Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti mogućnost prekidanja terapije svim antipsihoticima.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju psihostimulanse (npr. metilfenidat) i risperidon potreban je oprez, obzirom da se ekstrapiramidalni simptomi mogu pojaviti prilikom prilagođavanja doze jednog ili oba leka. Preporučuje se postepeno povlačenje terapije stimulansom (videti odeljak 4.5).

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Upotreba antipsihotika može dovesti do pojave neuroleptičkog malignog sindroma koji se karakteriše hipertermijom, ukočenim mišićima, autonomnom nestabilnošću, poremećajem svesti i povećanim vrednostima kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni znaci mogu uključivati mioglobinuriju (rabdomioliza) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. U ovom slučaju, treba prekinuti terapiju svim antipsihoticima, uključujući i lek Rispolept Consta.

Parkinsonova bolest i demencija sa prisustvom Levijevih telašaca (engl. *dementia with Lewy bodies*, DLB)

Lekari treba da procene odnos koristi i rizika terapije antipsihoticima, uključujući i lek Rispolept Consta kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću ili demencijom sa Levijevim telašcima. Parkinsonova bolest se može pogoršati upotrebom risperidona. Obe grupe pacijenata mogu imati povećani rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma kao i od nastanka povećane osetljivosti na antipsihotične lekove; ovi pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Manifestacija ove povećane osetljivosti može uključivati konfuziju, umereno do jako smanjenje pažnje sa smanjenim osećajem bola, posturalnu nestabilnost sa čestim padovima, uz ekstrapiramidalne simptome.

Reakcije preosetljivosti

Iako bi trebalo utvrditi podnošljivost oralnog risperidona pre započinjanja terapije lekom Rispolept Consta, anafilaktičke reakcije su bile retko prijavljivane u toku postmarketinškog perioda kod pacijenata koji su prethodno dobro podnosili oralni risperidon (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Ako se jave reakcije preosetljivosti, prestati sa upotrebom leka Rispolept Consta; započeti opšte suportivne mere kako je klinički indikovano i pratiti pacijenta dok se ne povuku znaci i simptomi (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Hiperglikemija i dijabetes melitus

Hiperglikemija, dijabetes melitus i egzacerbacija postojećeg dijabetesa je prijavljena u toku lečenja lekom Rispolept Consta. U nekim slučajevima, bilo je prijavljeno povećanje telesne mase koje može biti predisponirajući faktor. Veoma retko je postojala pridružena ketoacidoza i retko dijabetična koma. Savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa usvojenim vodičima o primeni antipsihotika. Kod pacijenata lečenih bilo kojim atipičnim antipsihotikom, uključujući i lek Rispolept Consta, treba pratiti moguću pojavu simptoma hiperglikemije (poput polidipsije, poliurije, polifagije i slabosti), kao i kod pacijenata sa dijabetes melitusom kod kojih je potrebna redovna kontrola glikemije.

Povećanje telesne mase

Značajno povećanje telesne mase prijavljeno je sa upotrebom leka Rispolept Consta. Savetuje se redovno praćenje telesne mase.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je često neželjeno dejstvo terapije lekom Rispolept Consta. Preporučuje se procena nivoa prolaktina u plazmi kod pacijenata sa dokazima mogućih neželjenih dejstava povezanih sa prolaktinom (npr. ginekomastija, menstrualni poremećaji, anovulacija, poremećaj plodnosti, smanjen libido, erektilna disfunkcija, galaktoreja).

Ispitivanja na kulturama tkiva navode da rast ćelija tumora dojke kod ljudi može biti stimulisan prolaktinom. Iako nema jasne povezanosti sa primenom antipsihotika u do sada objavljenim kliničkim ispitivanjima i epidemiološkim ispitivanjima, preporučuje se oprez kod pacijenata sa relevantnom istorijom bolesti. Lek Rispolept Consta treba sa oprezom upotrebljavati kod pacijenata sa već postojećom hiperprolaktinemijom i kod pacijenata sa mogućim prolaktin-zavisnim tumorima.

Produženje QT intervala

Produženje QT intervala se veoma retko prijavljuje u postmarketinškom periodu. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se risperidon propisuje kod pacijenata sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem, porodičnom anamnezom produženja QT intervala, bradikardijom ili elektrolitnim disbalansom (hipokalijemija, hipomagnezemija), jer mogu povećati rizik za nastanak aritmogenih efekata, kao i kad se daje zajedno sa lekovima za koje je poznato da utiču na produženje QT intervala.

Konvulzije

Lek Rispolept Consta treba davati sa oprezom kod pacijenata kod kojih se javljaju konvulzije ili druga stanja koja smanjuju prag za nastanak konvulzija.

Prijapizam

Zbog efekta blokade alfa andrenergičkih receptora prilikom lečenja lekom Rispolept Consta može se javiti priapizam.

Regulacija telesne temperature

Nemogućnost organizma da reguliše telesnu temperaturu je udružena sa primenom antipsihotičnih lekova. Savetuje se adekvatna nega kada se lek Rispolept Consta propisuje pacijentima čije bi stanje moglo dovesti do povećanja telesne temperature na primer, naporno vežbanje, izlaganje ekstremnim vrućinama, istovremena primena sa antiholinergicima, ili dehidracija.

Venska tromboembolija

Prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) pri upotrebi antipsihotičnih lekova. Pošto su kod pacijenata koji se leče antipsihoticima često prisutni stečeni faktori rizika za VTE, svi mogući faktori rizika za VTE treba da budu identifikovani pre i tokom terapije lekom Rispolept Consta i preduzete preventivne mere.

Intraoperativni floppy iris sindrom (IFIS)

Intraoperativni *floppy iris* sindrom je bio primećen tokom operacije katarakte kod pacijenata koji su lečeni lekovima sa alfa 1a- adrenergičnim antagonističkim efektom, uključujući lek Rispolept Consta (videti odeljak 4.8).

IFIS može povećati rizik od nastanka komplikacija oka tokom i nakon operacije. Postojeće ili prethodno uzimanje lekova sa alfa 1a- adrenergičnim antagonističkim efektom treba da bude poznato očnim hirurzima pre operacije. Potencijalna korist od prestanka terapije alfa 1 blokatorom pre operacije katarakte nije ustanovljena i mora se odrediti u odnosu na rizik od prestanka antipsihotične terapije.

Antiemetički efekat

Antiemetički efekat je primećen u toku pretkliničkih ispitivanja sa risperidonom. Ovaj efekat, ako se javi kod ljudi, može da maskira znake i simptome predoziranja nekim lekovima ili stanja kao što su intestinalna opstrukcija, *Reye*-v sindrom i tumor mozga.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Iako je oralni risperidon ispitivan, lek Rispolept Consta nije ispitivan kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili jetre. Lek Rispolept Consta treba sa oprezom primenjivati kod ove grupe pacijenata (videti odeljak 4.2).

Primena leka

Injekcija leka Rispolept Consta se mora davati sa oprezom, da bi se izbegla slučajna primena injekcije u krvni sud.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije leka Rispolept Consta sa drugim lekovima kod njihove istovremene primene nisu sistematski procenjivane. Podaci o interakcijama lekova navedeni u ovom odeljku temelje se na ispitivanjima sa lekom Rispolept za oralnu primenu.

Interakcije povezane sa farmakodinamikom

Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval

Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se oprez kada se risperidon propisuje zajedno sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval, poput antiaritmika (npr. hinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amjodaron, sotalol), tricikličnih antidepresiva (npr., amitriptilin), tetracikličnih antidepresiva (npr. maprotilin), nekih antihistaminika, drugih antipsihotika, nekih antimalarika (npr. hinin i meflohin), kao i sa lekovima koji uzrokuju disbalans elektrolita

(hipokalijemiju, hipomagnezemiju), bradikardiju ili onima koji inhibiraju hepatični metabolizam risperidona. Ovaj popis je indikativan i nije konačan.

Lekovi sa delovanjem na centralni nervni sistem i alkohol

Risperidon treba primenjivati sa oprezom u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju na centralni nervni sistem, posebno sa alkoholom, opijatima, antihistaminicima i benzodiazepinima zbog povećanog rizika od sedacije.

Levodopa i agonisti dopamina

Lek Rispolept Consta može da antagonizuje efekte levodope i ostalih dopaminskih agonista. Ako se ova kombinacija smatra neophodnom, posebno u završnom stadijumu Parkinsonove bolesti, treba propisati najmanju efikasnu dozu svakog leka.

Lekovi sa hipotenzivnim efektima

Nakon stavljanja leka u promet primećena je klinički značajna hipotenzija kod istovremene primene risperidona i antihipertenzivne terapije.

Psihostimulansi

Kombinovana primena psihostimulanasa (npr. metilfenidata) sa risperidonom može dovesti do ekstrapiramidalnih simptoma nakon izmene u jednoj ili obe terapije (videti odeljak 4.4).

Interakcije povezane sa farmakokinetikom

Risperidon se uglavnom metaboliše putem CYP2D6 i u manjoj meri putem CYP3A4. I risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksi-risperidon su supstrati P-glikoproteina (P-gp). Supstance koje modifikuju aktivnost CYP2D6 ili supstance koje snažno inhibiraju ili indukuju aktivnost CYP3A4 i/ili P-gp, mogu da utiču na farmakokinetiku aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.

Snažni CYP2D6 inhibitori

Istovremena primena leka Rispolept Consta sa snažnim CYP2D6 inhibitorima može da poveća koncentracije risperidona u plazmi, ali manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Veće doze snažnog CYP2D6 inhibitora mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom (npr. paroksetin, videti u nastavku). Očekuje se da drugi CYP2D6 inhibitori, poput hinidina, mogu da utiču na koncentracije risperidona u plazmi na sličan način. Kada se započinje ili prekida istovremena primena paroksetina, hinidina ili drugog snažnog CYP2D6 inhibitora, naročito pri većim dozama, lekar mora ponovo da proceni doziranje leka Rispolept Consta.

CYP3A4 i/ili P-gp inhibitori

Istovremena primena leka Rispolept Consta sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp inhibitorom može bitno da poveća koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Prilikom započinjanja ili prekida istovremene primene itakonazola ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp inhibitora, lekar mora ponovo da proceni doziranje leka Rispolept Consta.

CYP3A4 i/ili P-gp induktori

Istovremena primena leka Rispolept Consta sa snažnim CYP3A4 i/ili P-gp induktorima može da smanji koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Prilikom započinjanja ili prekida istovremene primene karbamezepina ili drugog snažnog CYP3A4 i/ili P-gp

induktora, lekar mora ponovo da proceni doziranje leka Rispolept Consta. CYP3A4 induktori iskazuju svoj efekat u zavisnosti od vremena i može da bude potrebno najmanje 2 nedelje do postizanja maksimalnog efekata nakon uvođenja lečenja. Isto tako, nakon prekida lečenja, može da bude potrebno najmanje 2 nedelje do prestanka efekta CYP3A4 indukcije.

Lekovi koji se snažno vezuju za proteine

Kada se lek Rispolept Consta uzima zajedno sa lekovima koji se snažno vezuju za proteine, nema klinički značajan istiskivanje bilo kojeg od lekova sa proteina plazme.

Za lek koji se istovremeno primenjuje, mora da se pročita odgovarajući deo informacija o putu metabolizma i mogućoj potrebi prilagođavanja doze.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih. Relevantnost rezultata iz ovih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenta nije poznata.

Primeri

Primeri lekova koji potencijalno mogu da stupe u interakciju ili za koje se pokazalo da ne stupaju u interakciju sa risperidonom su navedeni ispod:

Efekti drugih lekova na farmakokinetiku risperidona

Antibiotici:

- eritromicin, umereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, ne menja farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.
- rimfapicin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjio je koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi.

Antiholinesteraze:

- donepezil i galantamin, oba supstrati CYP2D6 i CYP3A4, ne pokazuju klinički značajan efekat na farmakokinetiku risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Antiepileptici:

- pokazalo se da karbamazepin, snažni induktor CYP3A4 i P-gp, smanjuje koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom u plazmi. Slični efekti se mogu opaziti sa npr. fenitoinom i fenobarbitalom koji takođe indukuju CYP3A4 enzime jetre, kao i P-glikoprotein.
- topiramat je umereno smanjio bioraspoloživost risperidona, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Stoga, mala je verovatnoća da je ova interakcija od kliničkog značaja.

Antimikotici:

- itraconazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je koncentracije aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi za oko 70%, pri dozama risperidona od 2 do 8 mg/dan.
- ketokonazol, snažni inhibitor CYP3A4 i P-gp, pri dozama od 200 mg/dan povećao je koncentracije risperidona u plazmi i smanjio koncentracije 9-hidroksi-risperidona u plazmi.

Antipsihotici:

- fenotiazini mogu da povećaju koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Antivirusni lekovi:

- inhibitori proteaze: nisu dostupni formalni podaci iz ispitivanja; međutim, budući da je ritonavir snažni inhibitor CYP3A4 i slabi inhibitor CYP2D6, ritonavir i ritonavirom pojačani inhibitori proteaze potencijalno povećavaju koncentracije aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Beta blokatori:

- neki beta blokatori mogu da povećaju koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.

Blokatori kalcijumskih kanala:

- verapamil, umereni inhibitor CYP3A4 i P-gp, povećava koncentracije risperidona i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi.

Gastrointestinalni lekovi:

- antagonisti H₂-receptora: cimetidin i ranitidin, oba slabi inhibitori CYP2D6 i CYP3A4, povećavali su bioraspoloživost risperidona, ali samo granično aktivnu frakciju sa antipsihotičnim efektom.

SSRI i triciklični antidepresivi:

- fluoksetin, snažani inhibitor CYP2D6, povećava koncentraciju risperidona u plazmi, ali manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.
- paroksetin, snažani inhibitor CYP2D6, povećava koncentracije risperidona u plazmi, ali pri dozama do 20 mg/dan, manje koncentraciju aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Međutim, veće doze paroksetina mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.
- triciklični antidepresivi mogu da povećaju koncentracije risperidona u plazmi, ali ne i aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom. Amitriptilin ne utiče na farmakokinetiku risperidona ili aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom.
- sertralin, slabi inhibitor CYP2D6 i fluvoksamin, slabi inhibitor CYP3A4, pri dozama do 100 mg/dan nisu povezani sa klinički značajnim promenama koncentracije aktivne frakcije risperidone sa antipsihotičnim efektom. Međutim, doze sertralina ili fluvoksamina veće od 100 mg/dan mogu da povećaju koncentracije aktivne frakcije risperidona sa antipsihotičnim efektom.

Efekti risperidona na farmakokinetiku drugih lekova

Antiepileptici:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku valproata ili topiramata.

Antipsihotici:

- aripiprazol, supstrat CYP2D6 i CYP3A4: tablete ili injekcije risperidona nisu uticale na farmakokinetiku sume aripiprazola i njegovog aktivnog metabolita, dehidroaripiprazola.

Glikozidi digitalisa:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku digoksina.

Litijum:

- risperidon ne pokazuje klinički značajan efekat na farmakokinetiku litijuma.

Istovremena primena risperidona i furosemda

- videti odeljak 4.4 vezano za povećani mortalitet kod starijih pacijenata sa demencijom koji istovremeno primaju furosemid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi risperidona kod trudnica. U ispitivanjima na životinjama, risperidon nije pokazao teratogenost, ali su se javljali drugi oblici reproduktivne toksikosti (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući lek Rispolept Consta) tokom trećeg trimestra trudnoće su u riziku od nastanka ekstrapiramidalnih neželjenih reakcija i/ili simptoma apstinencije koji mogu varirati po težini i trajanju nakon porođaja. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili probleme sa hranjenjem. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Lek Rispolept Consta ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ukoliko to nije neophodno.

Dojenje

U ispitivanjima na životinjama, pokazano je da se risperidon i 9-hidroksi-risperidon izlučuju u mleko. Takođe je pokazano da se risperidon i 9-hidroksi-risperidon u malim količinama izlučuju i u majčino mleko kod ljudi. Ne postoje dostupni podaci o neželjenim dejstvima risperidona kod odojčadi. Zato, treba proceniti korist od dojenja naspram potencijalnog rizika na dete.

Plodnost

Kao i sa drugim lekovima koji antagonizuju D2 receptore, lek Rispolept Consta povećava nivo prolaktina. Hiperprolaktinemija može da suprimira hipotalamički GnRH, dovodeći do smanjene pituitarne sekrecije gonadotropina. Ovo, zauzvrat, može da inhibira reproduktivnu funkciju smanjenjem gonadalne steroidogeneze i kod ženskih i kod muških pacijenata.

Relevantni efekti nisu uočeni u prekliničkim ispitivanjima.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti; za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima, ni rukovanje mašinama. Zato, pacijente treba savetovati da ne voze ili da ne rukuju mašinama sve dok se ne proceni njihova individualna osetljivost na lek.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva leka su (incidenca $\geq 1/10$): nesanicnost, anksioznost, glavobolja, infekcija gornjeg respiratornog trakta, parkinsonizam i depresija.

Neželjena dejstva koja su verovatno dozno-zavisna uključuju parkinsonizam i akatiziju.

U postmarketinškom periodu prijavljene su ozbiljne reakcije na mestu primene injekcije leka koje su uključivale: nekrozu na mestu primene leka, apsces, celulitis, ulcer, hematom, ciste i noduse. Učestalost ovih neželjenih dejstava nije poznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Izolovani slučajevi mogu zahtevati hiruršku intervenciju.

Navedena neželjena dejstva prijavljivana su tokom kliničkih ispitivanja i tokom postmarketinškog perioda sa risperidonom, kategorija učestalosti procenjena iz kliničkih ispitivanja sa lekom Rispolept Consta. Korišćeni su sledeći termini i učestalost: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti, neželjena dejstava su navedena po opadajućem redosledu ozbiljnosti:

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije na lek					
	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	infekcija gornjeg respiratornog trakta	pneumonija, bronhitis, sinuzitis, infekcija urinarnog trakta, influenza	infekcija respiratornog trakta, cistitis, infekcija uha, infekcija oka, tonzilitis, onihomikoza, celulitis, infekcija, lokalizovana infekcija, virusna infekcija, akarodermatitis, supkutani absces			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		anemija	smanjen broj belih krvnih zrnaca, trombocitopenija, snižen hematokrit	agranulocitoza ^c , neutropenija, povećanje broja eozinofila		
Poremećaji imunskog sistema			hipersenzitivnost	anafilaktička reakcija ^c		
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ^a	glukoza u urinu	neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona		
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperglikemija, povećanje telesne mase, povećanje apetita, smanjenje telesne mase, smanjenje apetita	dijabetes melitus ^b , anoreksija, povećanje triglicerida u krvi, povećanje holesterola u krvi	intoksikacija vodom ^c , hipoglikemija, hiperinsulinemija ^c , polidipsija	dijabetična ketoacidoza	
Psihijatrijski poremećaji	insomnija ^d , depresija, uznemirenost	poremećaji spavanja, agitacija, smanjen libido	manija, stanje zbunjenosti, anorgazmija, nervoza, noćne more	katatonija, somnambulizam, poremećaj ishrane u vezi sa spavanjem, snižen afekat		

Poremećaji nervnog sistema	parkinsoni zam ^d , glavobolja	sedacija/somn olencija, akatizija ^d , distonija ^d , vrtoglavica, diskinezija ^d , tremor	tardivna diskinezija, cerebralna ishemija, gubitak svesti, konvulzije ^d , sinkopa, psihomotorna hiperaktivnost, poremećaj ravnoteže, poremećaj koordinacije, posturalna vrtoglavica, poremećaj pažnje, dizartrija, disgeuzija, hipoestezijska, parestezijska	neuroleptičk i maligni sindrom, cerebrovask ularni poremećaj, nemogućnos t odgovora na stimulus, snižen prag svesti, dijabetična koma, titubacija glave		
Poremećaji oka		zamućen vid	konjunktivitis, suvo oko, povećana lakrimacija, okularna hiperemija	okluzija retinalne arterije, glaukom, poremećaj pokreta oka, kolutanje očima, fotofobija, kraste na ivicama kapaka, <i>floppy iris</i> sindrom (intraoperati vni) ^c		
Poremećaji uha i labirinta			vertigo, tinitus, bol u uhu			
Kardiološki poremećaji		tahikardija	atrijalna fibrilacija, atrioventrikular ni blok, poremećaj sprovođenja, produžen QT interval na elektrokardiogr amu, bradikardija, poremećeni elektrokardiogr	sinusna aritmija		

			am, palpitacije			
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija	ortostatska hipotenzija	plućna embolija, venska tromboza, naleti crvenila		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispnea, faringolaringealni bol, kašalj, nazalna kongestija	hiperventilacija, kongestija respiratornog trakta, zviždanje prilikom disanja, epistaksa	sindrom apnee u snu, aspiraciona pneumonija, pulmonalna kongestija, pukoti, disfonija, respiratorni poremećaji		
Gastrointestinalni poremećaji		abdominalni bol, nelagodnost u stomaku, povraćanje, mučnina, konstipacija, gastroenteritis, dijareja, dispepsija, suva usta, zubobolja	fekalna inkontinencija, disfagija, nadutost	pankreatitis, intestinalna opstrukcija, otečen jezik, fekalom, heilitis	ileus	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	svrab, alopecija, ekcem, suva koža, eritem, diskoloracija kože, akne, seboreični dermatitis	reakcije po koži izazvane lekom (engl. <i>drug eruption</i>), urtikarija, hiperkeratoza, perut, poremećaj kože, kožne lezije	angioedem	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza^c</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		spazam mišića, mišićno-koštani bol, bol u leđima, artralgiya	povećanje vrednosti kreatinin fosfokinaze u krvi, ukočenost zglobova, oticanje zglobova, slabost u mišićima, bolovi u vratu	rabdomioliza, neuobičajen položaj tela		
Poremećaji bubrega i		urinarna inkontinencija	polakiurija, urinarna			

urinarnog sistema			retencija, dizurija			
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja				neonatalni apstinencijalni sindrom ^c		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		erektilna disfunkcija, amenoreja, galaktoreja	poremećaj ejakulacije, odložena menstruacija, poremećaj menstruacije ^d , ginekomastija, seksualna disfunkcija, bol u grudima, nelagodnost u grudima, vaginalni iscedak	prijapizam ^c , zastoje mleka, uvećanje grudi, iscedak iz grudi		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		edem ^d , pireksija, bol u grudima, astenija, zamor, bol, reakcija na mestu primene injekcije	edem lica, jeza, povećana temperatura tela, poremećen hod, žeđ, nelagodnost u grudnom košu, osećaj slabosti, osećati se neuobičajeno, induracija ^c	hipotermija, snižena temperatura tela, hladnoća na perifernim delovima tela, apstinencijalni sindrom, nelagodnost		
Hepatobilijarni poremećaji		povećanje vrednosti transaminaza, povećanje vrednosti gama-glutamil transferaze	povećanje vrednosti enzima jetre	žutica		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		pad	bol tokom davanja injekcije			

^aHiperprolaktinemija može u nekim slučajevima da dovede do ginekomastije, menstrualnih poremećaja, amenoreje, anovulacije, galaktoreje, poremećaja plodnosti, smanjenog libida, erektilne disfunkcije.

^bU placebo-kontrolisanim ispitivanjima, dijabetes melitus je prijavljen kod 0,18% paijenata lečenih risperidonom u odnosu na 0,11% u grupi sa placebom. Ukupna incidenca iz svih kliničkih ispitivanja je bila 0,43% kod svih risperidonom lečenih pacijenata.

^cNije primećeno u kliničkim ispitivanjima sa lekom Rispolept Consta, ali je primećeno u postmarketinškom periodu sa risperidonom.

^dEkstrapiramidalni poremećaji mogu biti: **Parkinsonizam** (hipersekrecija salive, mišićno-koštana ukočenost, parkinsonizam, balavljenje, rigidnost mišića (fenomen zupčastog točka), bradikinezija, hipokinezija, lice kao maska, napetost mišića, akinezija, ukočenost vrata, ukočenost mišića, parkinsonov hod i abnormalni glabelarni refleksi, parkinsonički tremor u miru), **akatzija** (akatzija, nemir, hiperkinezija i sindrom nemirnih nogu), tremor, **diskinezija** (diskinezija, grč mišića, horeoatetoza, atetoza i mioklonus), distonija. **Distonija** uključuje distoniju, hipertoniju, tortikolis, nevoljne mišićne kontrakcije, kontrakture mišića, blefarospazam, okulogiraciju, paralizu jezika, facijalni spazam, laringospazam, miotoniju, opistotonus, orofaringealni spazam, pleurotonus (tetaničko savijanje tela na jednu stranu), spazam jezika i trizmus. Potrebno je naglasiti da širi spektar ovih simptoma nema uvek ekstrapiramidalno poreklo. **Insomnija** uključuje inicijalnu insomniju, srednju insomniju. **Konvulzije** uključuju konvulzije tipa Grand mal. **Poremećaji menstruacije** uključuju nepravilne menstruacije, oligomenoreju. **Edem** uključuje generalizovani edem, perifereni edem, elastični edem.

Neželjena dejstva zabeležena sa formulacijama sa paliperidonom

Paliperidon je aktivan metabolit risperidona, zato, profil neželjenih reakcija ovih lekova (uključujući oba, oralni i injekcioni oblik) je relevantan jedan drugom. U dodatku, gorenavedenim neželjenim reakcijama, sledeće neželjene reakcije su bile primećene sa upotrebom paliperidona i može se očekivati da će se javiti sa lekom Rispolept Consta.

Kardiološki poremećaji

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije

Anafilaktička reakcija

Retko, slučajevi anafilaktičke reakcije nakon injekcije leka Rispolept Consta su bili prijavljeni tokom postmarketinškog perioda kod pacijenata koji su prethodno dobro podnosili oralni risperidon (videti odeljak 4.4).

Efekti klase organa

Kao i sa drugim antipsihoticima, u postmarketinškom periodu prijavljeni su veoma retki slučajevi produženja QT intervala kod pacijenata koji su primali risperidon. Ostali kardiološki efekti koji su prijavljeni sa antipsihoticima koji produžavaju QT interval su bili ventrikularna aritmija, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, iznenadna smrt, srčani zastoj i *Torsades de Pointes*.

Venska tromboembolija

Prilikom uzimanja antipsihotičnih lekova prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući i slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze (nepoznata učestalost).

Povećanje telesne mase

Tokom 12-to nedeljnih dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja, 9% pacijenata koji su dobijali lek Rispolept Consta dobili su na masi $\geq 7\%$ od ukupne telesne mase, u odnosu na 6% pacijenata koji su primali placebo. Tokom jednogodišnjeg otvorenog ispitivanja sa lekom Rispolept Consta, promene telesne mase individualno kod pacijenata su generalno bile u opsegu $\pm 7\%$ od početne; 25% pacijenata su imali povećanje telesne mase $\geq 7\%$.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pošto je manja verovatnoća da dođe do predoziranja parenteralnim nego oralnim načinom primene leka, ovde je prikazano predoziranje oralnim načinom primene leka.

Simptomi

Generalno, prijavljeni znaci i simptomi posledica su pojačanih poznatih farmakoloških efekata risperidona. Oni obuhvataju pospanost i sedaciju, tahikardiju i hipotenziju i ekstrapiramidalne simptome. U slučaju predoziranja, opisani su slučajevi produženja QT intervala i konvulzije. *Torsade de Pointes* su prijavljeni u slučaju kombinovanog predoziranja oralnim oblikom leka Rispolept i paroksetinom.

U slučaju akutnog predoziranja, treba razmotriti mogućnost upotrebe većeg broja lekova.

Terapija

Uspostaviti i održavati disajne puteve i osigurati adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju. Praćenje kardiovaskularne funkcije treba započeti odmah, što podrazumeva i kontinuirano praćenje EKG-a da bi se otkrile moguće aritmije.

Za lek Rispolept Consta nema specifičnog antidota. Stoga treba primeniti suportivne mere. Hipotenziju i cirkulatorni kolaps treba lečiti odgovarajućim merama, kao što je intravenska infuzija tečnosti i/ili simpatomimetici. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma, treba dati antiholinergičku terapiju. Pacijenta treba pažljivo nadgledati i pratiti sve dok se ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; ostali antipsihotici.

ATC šifra: N05AX08

Mehanizam dejstva

Risperidon je selektivni monoaminergički antagonist sa jedinstvenim delovanjem. On poseduje visok afinitet za serotoninergičke 5-HT₂ i dopaminergičke D₂ receptore. Risperidon se takođe vezuje za alfa₁-adrenergičke receptore, i sa manjim afinitetom za H₁-histaminergičke receptore i alfa-2

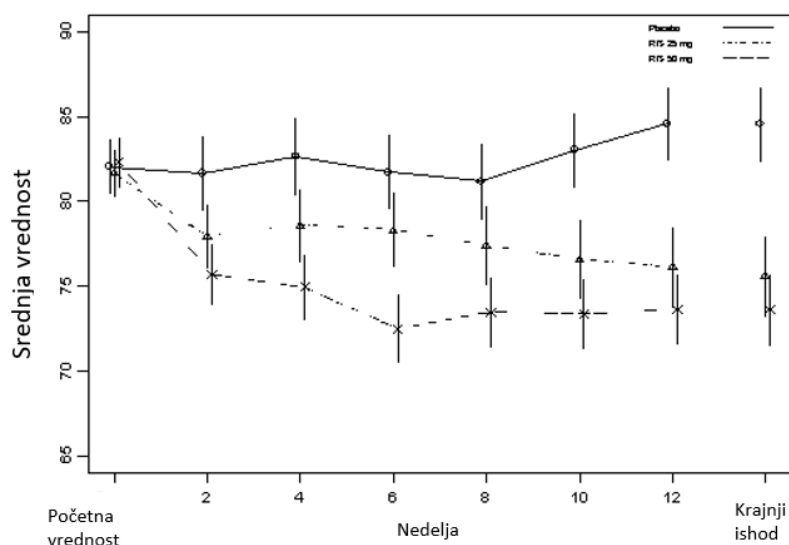
adrenergičke receptore. Risperidon nema afiniteta za holinergičke receptore. Iako je risperidon snažan D2 antagonist, zbog čega se smatra da poboljšava pozitivne simptome shizofrenije, on manje izaziva depresiju motorne aktivnosti i indukciju katepsije nego klasični antipsihotici. Balansiran centralni serotonin i dopaminski antagonizam može da smanji mogućnost za nastanak ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava i proširiti terapijsku aktivnost na negativne i afektivne simptome shizofrenije.

Klinička efikasnost

Efikasnost leka Rispolept Consta (25 mg i 50 mg) u lečenju manifestacija psihotičnih poremećaja (shizofrenija/shizoafektivni poremećaj) prikazana je u jednom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 nedelja kod odraslih psihotičnih ambulantnih i hospitalizovanih pacijenata koji su odgovarali kriterijumima DSM-IV za shizofreniju.

U komparativnom ispitivanju tokom 12 nedelja kod stabilnih pacijenata sa shizofrenijom, prikazano je da lek Rispolept Consta ima podjednaku efikasnost kao i oralni oblici risperidona. Bezbednost i efikasnost leka Rispolept Consta ispitivana je u dugotrajnom otvorenom ispitivanju (50 nedelja) kod stabilnih ambulantnih i hospitalizovanih pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem koji su odgovarali DSM-IV kriterijumima za shizofreniju. Efikasnost se dugoročno održavala primenom leka Rispolept Consta (Slika 1).

Slika 1. Srednja ukupna vrednost PANSS (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) u toku lečenja (engl. LOCF- *Last Observation Carried Forward*) kod pacijenata sa shizofrenijom



5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija risperidona iz leka Rispolept Consta je potpuna.

Posle jedne intramuskularne injekcije leka Rispolept Consta, profil otpuštanja leka sastoji se od laganog inicijalnog otpuštanja risperidona ($< 1\%$ od doze leka) praćeno vremenom odlaganja od 3 nedelje. Najveći deo leka počinje da se oslobađa posle 3 nedelje pa nadalje, održava se 4-6 nedelja i polako prestaje tokom 7 nedelje. Suplementacija oralnim antipsihoticima stoga treba da se primenjuje tokom prve 3 nedelje od početka primene leka Rispolept Consta (videti odeljak 4.2).

Kombinacija profila otpuštanja i režima doziranja leka (intramuskularna injekcija svake dve nedelje) dovodi do održavanja terapijske koncentracije u plazmi. Terapijske koncentracije u plazmi održavaju se do 4-6 nedelja posle poslednje injekcije leka Rispolept Consta.

Posle ponovljenih intramuskularnih injekcija sa 25 ili 50 mg leka Rispolept Consta svake dve nedelje, medijane koncentracije pred narednu dozu i maksimalnih koncentracija aktivne antipsihotične frakcije u plazmi kretale su se između 9,9-19,2 nanograma/mL, odnosno 17,9-45,5 nanograma/mL. Nije zapažena akumulacija risperidona tokom dugotrajne primene (12 meseci) kod pacijenata koji su dobijali doze od 25-50 mg svake dve nedelje.

Gore navedene studije su sprovedene davanjem intramuskularne glutealne injekcije. Intramuskularne injekcije primenjene u predeo deltoida i gluteusa u istim dozama su biološki ekvivalentne i samim tim i zamenljive.

Distribucija

Risperidon se brzo distribuira. Volumen distribucije je 1-2 L/kg. U plazmi, risperidon se vezuje za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein. Vezivanje risperidona za proteine plazme je 90%; a za aktivni metabolit 9-hidroksi-risperidon iznosi 77%.

Biotransformacija i eliminacija

Risperidon se metaboliše preko CYP2D6 u 9-hidroksi-risperidon, koji ima sličnu farmakološku aktivnost kao i risperidon. Risperidon i 9-hidroksi-risperidon čine zajedno aktivnu antipsihotičnu frakciju. CYP2D6 je genetski polimorfan izoenzim. Ekstenzivni CYP2D6 metabolizeri brzo konvertuju risperidon u 9-hidroksi-risperidon, dok spori CYP2D6 metabolizeri konvertuju risperidon u 9-hidroksi-risperidon znatno sporije. Iako ekstenzivni metabolizeri imaju manje koncentracije risperidona i veće koncentracije 9-hidroksi-risperidona nego spori metabolizeri, farmakokinetika kombinacije risperidona i 9-hidroksi-risperidona (tj. aktivne antipsihotične frakcije) nakon jedne i ponovljenih doza su slične kod ekstenzivnih i sporih metabolizera CYP2D6.

Drugi metabolički put risperidona je N-dealkilacija. U *in vitro* ispitivanjima na humanim mikrozomima jetre prikazano je da risperidon u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira jako metabolizam drugih lekova koji se metabolišu preko P450 izozima, uključujući CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5. Jednu nedelju nakon oralne primene risperidona, 70% doze se izlučivalo urinom, a 14% fecesom. U urinu risperidon i 9-hidroksi-risperidon su predstavljali 35-45% oralno primenjene doze. Ostatak su bili inaktivni metaboliti. Faza eliminacije je kompletno završena nakon 7 do 8 nedelja nakon primene poslednje injekcije leka Rispolept Consta.

Linearnost

Farmakokinetika risperidona je linearna u dozama od 25-50 mg primenjenih putem injekcije na svake dve nedelje.

Starije osobe, oštećenje funkcije jetre i bubrega

Farmakokinetička studija posle primene pojedninačne doze oralnog risperidona, pokazala je kod starijih osoba u proseku 43% veće koncentracija aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom u plazmi, 38% duže poluvreme eliminacije i smanjen klirens aktivne frakcije sa antipsihotičnim efektom za 30%.

Kod odraslih osoba sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne frakcije je bio ~48% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba (uzrasta između 25 do 35 godina). Kod odraslih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega klirens aktivne frakcije je bio ~31% klirensa kod mladih zdravih odraslih osoba. Poluvreme eliminacije aktivne frakcije je bilo 16,7 h kod mladih odraslih osoba, 24,9 h kod odraslih osoba sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,5 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe) i 28,8 h kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (ili ~1,7 puta duže u odnosu na mlade odrasle osobe). Koncentracije risperidona u plazmi bile su normalne kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, ali je srednja vrednost slobodne frakcije risperidona u plazmi bila uvećana za oko 37,1%.

Klirens i poluvreme eliminacije risperidona i aktivne frakcije kod odraslih osoba sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre nakon oralne primene, nisu bili značajno drugačiji u odnosu na iste parametare kod mladih zdravih odraslih osoba.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Nije nađena veza između koncentracija aktivne antipsihotične frakcije u plazmi i promena u skorovima ukupne PANSS (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) i ukupnog ESRS (engl. *Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) pri kontrolnim vizitama u bilo kojoj fazi III kliničkih ispitivanja, gde su ispitivani efikasnost i bezbednost leka.

Pol, rasa i pušenje

Nije bilo efekta na farmakokinetiku risperidona ili aktivnu antipsihotičnu frakciju u odnosu na pol, rasu ili pušačke navike prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Slično rezultatima dobijenim u ispitivanjima (sub)hronične toksičnosti oralnog risperidona kod pacova i pasa, glavni efekti lečenja lekom Rispolept Consta (do 12 meseci intamuskularne primene) su bili prolaktinom izazvana stimulacija mlečnih žlezda, promene muškog i ženskog genitalnog trakta, i dejstva na centralni nervni sistem (CNS), koji su posledica farmakodinamske aktivnosti risperidona. U ispitivanjima toksičnosti na mladim pacovima koji su lečeni oralnim risperidonom, primećen je povećan mortalitet mladunčadi i kašnjenje fizičkog razvoja. U 40-to nedeljnom ispitivanju sa mladim psima koji su lečeni oralnim risperidonom, kasnilo je seksualno sazrevanje. Na osnovu PIK, na rast dugih kostiju kod pasa nije uticala doza 3,6 puta veća od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata (1,5 mg/dan); dok su efekti na duge kosti i na seksualno sazrevanje pronađeni pri dozama 15 puta većim od maksimalne humane oralne doze kod adolescenata.

Risperidon nije bio teratogen kod pacova i kunića. U ispitivanjima reprodukcije kod pacova, neželjena dejstva su se javili u vidu izmena ponašanja kod roditelja, težine na rođenju i preživljavanja potomstva. Kod pacova, intrauterina ekspozicija risperidonu je bila udružena sa kognitivnim deficitima u odraslom dobu. Drugi dopaminski antagonisti kada se daju skotnim ženkama mogu dovesti do negativnih efekata na učenje i razvijanje motorike kod mladunčadi.

Primena leka Rispolept Consta kod mužjaka i ženki pacova u toku 12 i 24 meseca, dovela je do osteodistrofije pri dozi od 40 mg/kg na 2 nedelje. Doza koja je izazvala osteodistrofiju kod pacova je na osnovu proračuna prema mg/m^2 8 puta veća od maksimalne preporučene doze kod ljudi i povezana je sa 2 puta većim koncentracijama u plazmi od maksimalne očekivane izloženosti kod ljudi, pri maksimalnim preporučenim dozama. Osteodistrofija nije primećena kod pasa kod kojih je lek Rispolept Consta primenjivan 12 meseci u dozama do 20 mg/kg na 2 nedelje. Koncentracija u plazmi na ovoj dozi je bila do 14 puta veća od one koju daje maksimalna preporučena doza kod ljudi.

Nema dokaza o genotoksičnom potencijalu.

Kao i što se očekuje kod snažnih dopaminskih D_2 -antagonista, u jednom ispitivanju karcinogenosti oralnom primenom risperidona kod pacova i miševa, došlo je do povećanja u javljanju adenoma hipofize (miševi), adenoma endokrinog pankreasa (pacovi) i adenoma mlečnih žlezda (obe vrste).

U ispitivanju karcinogenosti intramuskularnom primenom leka Rispolept Consta kod Wistar (Hannover) pacova (doze 5mg/kg i 40 mg/kg svake dve nedelje), povećana incidenca nastanka tumora endokrinog pankreasa, tumora pituitarne žlezde i medularnog tumora nadbubrežne žlezde se javila prilikom primene doze od 40 mg/kg, dok su se tumori mlečne žlezde javili prilikom primene doza u rasponu od 5 i 40 mg/kg. Ovi tumori, primećeni nakon oralnog i intramuskularnog doziranja, mogu biti povezani sa produženim D_2 antagonističkim delovanjem dopamina i hiperprolaktinijom. Ispitivanja na kulturama tkiva ukazuju da rast ćelija u humanim tumorima dojke može biti stimulisan prolaktinom. Hiperkalcemija, kao posledica porasta incidence adrenalnih medularnih tumora kod pacova koji su primali lek Rispolept Consta, javila se u obe ispitivane grupe. Nema dokaza koji bi ukazivali da hiperkalcemija može prouzrokovati feohromocitom kod ljudi.

Renalni tubularni adenom pojavio se kod mužjaka pacova lečenih lekom Rispolept Consta pri dozi od 40 mg/kg primenjivanoj na 2 nedelje. Renalni tumori se nisu pojavili pri primeni malih doza, u kontrolnoj grupi koja je primala 0,9% NaCl, ili u kontrolnoj grupi koja je primala inertnu supstancu u sastavu mikrosfera. Mehanizam nastanka renalnih tumora kod Wistar (Hannover) pacova koji su primali lek Rispolept Consta je nepoznat. Kod Wistar (Wiga) pacova ili kod Swiss miševa koji su oralno primali risperidon nije se povećala incidenca javljanja renalnog tumora povezanog sa lečenjem. Studije koje su sprovedene da bi ispitivale podtipске razlike tumora ukazuju na značajnu razliku podtipova tkiva kod Wistar (Hannover) pacova i Wistar (Wiga) pacova u okviru studije karcinogenosti u odnosu na starosno povezane, spontane ne-neoplastične promene na bubrežima, povećan nivo prolaktina u serumu i renalne izmene kao odgovor na risperidon. Ne postoje podaci o nastanku izmena na bubrežima kod pasa koji su hronično dobijali terapiju lekom Rispolept Consta.

Značaj osteodistrofije, prolaktin zavisnih tumora i renalnih tumora specifičnih za podvrste pacova, u smislu rizika kod ljudi, nije poznat.

Lokalna iritacija na mestu primene injekcije kod pasa i pacova primećena je posle primene velikih doza leka Rispolept Consta u 24-mesečnoj studiji karcinogenosti kod pacova, nije zabeležen porast incidence tumora na mestu injekcije, ni u grupi gde je primenjivana inertna supstanca niti u grupi sa risperidonom.

In vitro i *in vivo* ispitivanja ukazuju da velike doze risperidona mogu izazvati produženje QT interval, što može biti povezano sa teoretski povećanim rizikom za nastanak *torsade de pointes* kod pacijenata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Prašak za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem
poli-(d,l-laktid-ko-glikolid)*

Rastvarač

polisorbat 20
karmeloza-natrijum
dinatrijum-fosfat, dihidrat
limunska kiselina, bezvodna
natrijum-hlorid
natrijum-hidroksid
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine, ukoliko se lek čuva u frižideru, na temperaturi od 2 °C do 8 °C, u originalnom pakovanju.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: suspenzija se mora upotrebiti odmah.

Fizička i hemijska stabilnost suspenzije pokazana je u toku 24 sata, na temperaturi do 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, suspenzija se mora upotrebiti odmah, ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 6 sati na temperaturi do 25 °C, osim ukoliko rekonstitucija nije obavljena pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Celo pakovanje leka treba čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C).

Ukoliko frižider nije dostupan, lek Rispolept Consta se može čuvati na temperaturi koja ne prelazi 25 °C, ali ne duže od 7 dana pre primene leka.

Čuvati u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Jedno pakovanje leka Rispolept Consta sadrži:

- jednu bočicu koja sadrži lek Rispolept Consta, prašak za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem
- jedan napunjeni injekcioni špric, napunjen sa 2 mL rastvarača za lek Rispolept Consta
- jedan adapter (nastavak) za bočicu koji se koristi pri rekonstituciji (u tekstu: adapter za bočicu)
- dve Terumo SurGuard® 3 igle za intramuskularnu primenu leka jedna igla (0,9 mm x 51 mm) od 2 inča 20G TW za glutealnu primenu sa zaštitnim poklopcem za iglu i zaštitnim sredstvom za iglu nakon primene i jedna igla (0,8 mm x 25 mm) od 1 inča 21G UTW za deltoidnu primenu sa zaštitnim poklopcem za iglu i zaštitnim sredstvom za iglu nakon primene).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Važne informacije

Lek Rispolept Consta zahteva posebnu pažnju u delu za: Uputstvo za upotrebu i rukovanje, da bi se obezbedila uspešna primena.

Korišćenje komponenti u pakovanju

Komponente ovog pakovanja su specifično napravljene za primenu leka Rispolept Consta. Lek Rispolept Consta se mora rekonstituisati samo sa rastvaračem koji se nalazi u pakovanju.

Ne menjati nijednu komponentu pakovanja.

Ne čuvati suspenziju nakon rekonstitucije.

Primeniti dozu što pre je moguće nakon rekonstitucije da se izbegne taloženje.

Pravilno doziranje

Celokupni sadržaj bočice se mora primeniti da bi se osigurala primena namenjene doze leka Rispolept Consta.

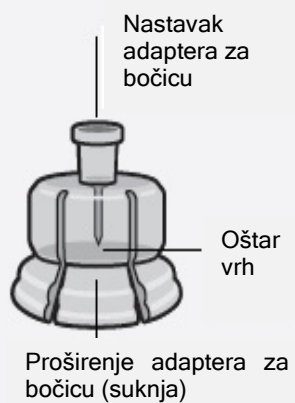
**SREDSTVO ZA JEDNOKRATNU
PRIMENU**

Ne koristiti ponovo

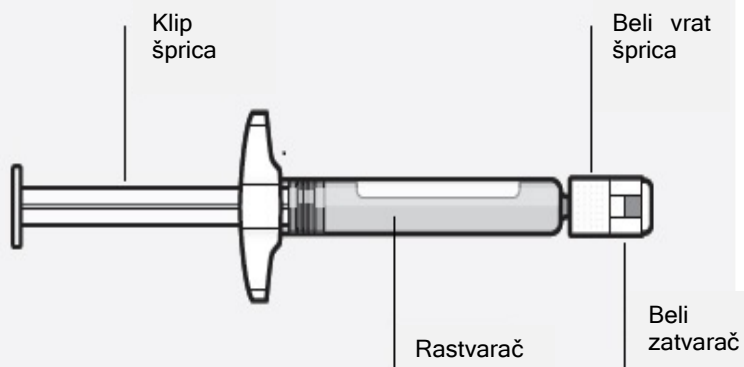
Medicinska sredstva imaju specifične karakteristike materijala da bi se ponašala kako je nameravano. Ove karakteristike su potvrđene samo za jednokratnu primenu. Svaki pokušaj da se ponovi proces upotrebe medicinskog sredstva može negativno uticati na integritet medicinskog sredstva ili dovesti do pogoršanja u performansama.

Sastav pakovanja

Adapter za bočicu



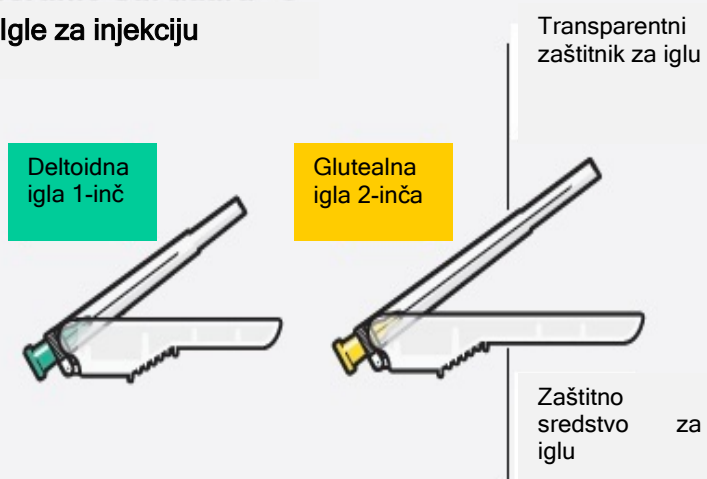
Napunjeni injekcioni špric



Bočica

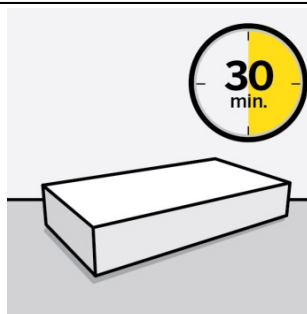


Terumo SurGuard® 3 Igle za injekciju



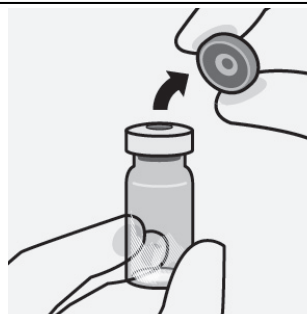
Uzeti dozno pakovanje

Spojiti bočicu i adapter za bočicu

**Sačekati 30 minuta**

Izvaditi pakovanje leka iz frižidera i ostaviti ga da stoji na sobnoj temperaturi najmanje **30 minuta** pre rekonstitucije.

Ne zagrevajte pakovanje na bilo koji drugi način.

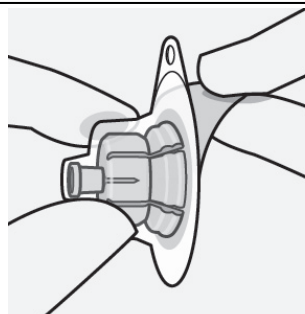
**Skidanje poklopca sa bočice**

Skinuti obojeni zatvarač sa bočice.

Obrisati vrh sivog gumenog čepa alkoholom.

Pustite da se osuši.

Ne uklanjajte sivi gumeni čep.

**Priprema adaptera za bočicu**

Držati sterilni blister kako je prikazano.

Odlepiti i ukloniti papir sa zadnje strane.

Nemojte izvaditi adapter za bočicu iz blistera.

Nemojte dodirivati oštar vrh adaptera u bilo kom trenutku. Dodirivanje vrha dovodi do kontaminacije.

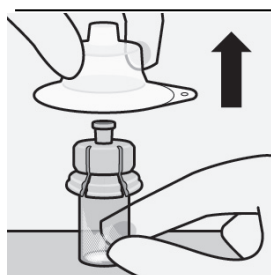
**Spajanje bočice i adaptera za bočicu**

Staviti bočicu na tvrdi površinu i držati je pri dnu. Adapter za bočicu staviti na sredinu sivog gumenog čepa. Pritisnuti adapter za bočicu pravo na dole kroz vrh bočice dok sigurno ne klikne na mesto.

Ne stavljajte adapter za bočicu pod uglom jer rastvarač može da iscureti prilikom ubrizgavanja u bočicu.



Spajanje napunjenog injekcionog šprica sa adapterom za bočicu



Uklanjanje sterilnog blistera



Uklonite sterilni blister sa adaptera za bočicu samo onda kada ste spremni da skinete beli zatvarač sa napunjenog injekcionog šprica.

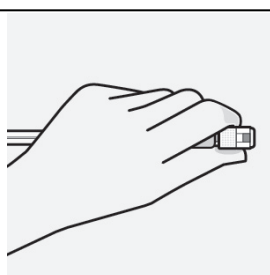
Držati bočicu uspravno da bi se sprečilo curenje iz bočice.

Držite dno bočice i povucite sterilni blister na gore kako bi se skinuo.

Ne mućkati.

Ne dodirujte izložen nastavak na adapteru za bočicu.

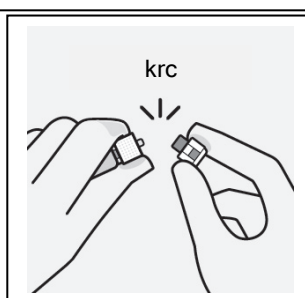
Dodirivanje dovodi do kontaminacije.



Držanje na pravilan način

Držati špic za beli vrat na vrhu šprica.

Ne držati špic za stakleni deo tela šprica tokom sklapanja.

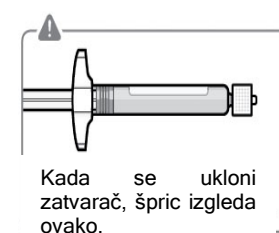


Uklanjanje zatvarača

Prelomite beli zatvarač, držeći beli vrat šprica.

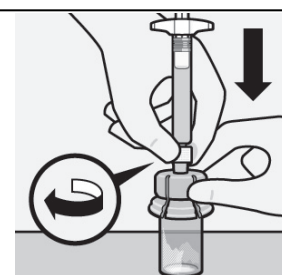
Ne uvrutati i ne seći beli zatvarač.

Ne dodirujte vrh šprica. Dodirivanje dovodi do kontaminacije.



Kada se ukloni zatvarač, špic izgleda ovako.

Polomljeni zatvarač se može baciti.



Spajanje šprica sa adapterom za bočicu

Držati adapter za bočicu za proširenje (suknju) da bi ostao na mestu.

Držanjem šprica za beli vrat, staviti vrh šprica na izloženi nastavak adaptera za bočicu.

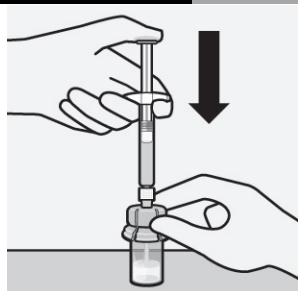
Ne držati špic za stakleni deo tela šprica. To može izazvati labavljenje ili otkidanje belog vrata šprica.

Pričvrstiti špic na adapter za bočicu sa čvrstim okretanjem u **smeru kazaljke na satu** dok se ne oseti da su se spojili.

Ne stezati prejako. Prejako stezanje može da dovede do pucanja vrha šprica.

Korak 2

Rekonstitucija mikrosfera



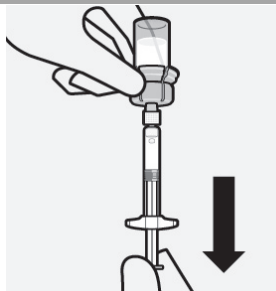
Ubrizgavanje rastvarača

Ubrizgati celokupan

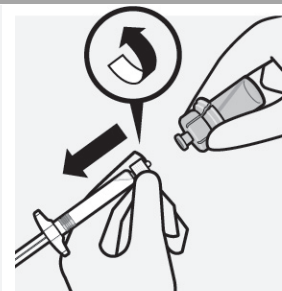


Suspendovanje mikrosfera rastvaraču

u



Prebacivanje suspenzije u špic



Uklanjanje adaptera za bočicu

sadržaj rastvarača iz šprica u bočicu.

I daljim držanjem klipa šprica palcem, **snažno protresite namanje 10 sekundi**, kako je prikazano.

Proveriti suspenziju.
Kada je adekvatno izmučkana, suspenzija izgleda ujednačeno, gusto i mlečno bele boje. Mikrosfere će biti vidljive u suspenziji. Odmah započnite sa sledećim korakom kako se suspenzija ne bi istaložila.

Okrenite bočicu naopako. Polako povlačiti klip šprica na dole da bi se celokupan sadržaj iz bočice prebacio u špric.

Držanjem za beli vrat šprica odvrnite ga od adaptera bočice. Iscepati deo nalepnice na bočici na mestu perforacije. Nalepiti otcepljen deo nalepnice na špric u svrhu identifikacije.

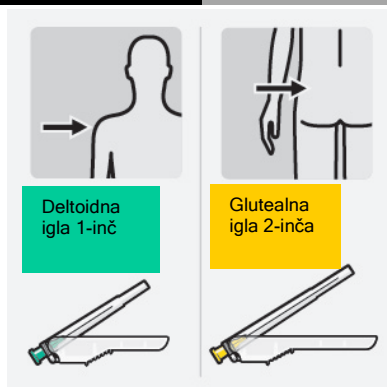
Uklonite adekvatno bočicu i adapter za bočicu.



Bočica će sada biti pod pritiskom.
Držite klip šprica palcem.

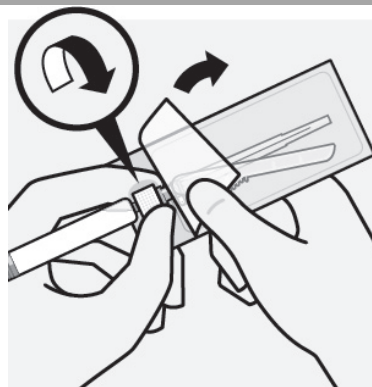
Korak 3

Stavljanje igle



Biranje odgovarajuće igle

Izabrati iglu u odnosu na mesto davanja injekcije (glutealna ili deltoidna regija).

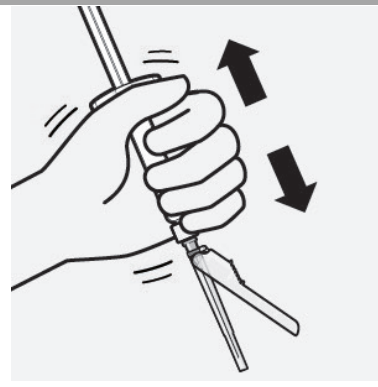


Stavljanje igle

Otvoriti pakovanje sa iglom povlačenjem blistera i uhvatiti iglu pri dnu kako je prikazano.

Držeći za beli vrat šprica, staviti špric na iglu i čvrstim okretanjem u **smeru kazaljke na satu** spojite špric i iglu dok ne klikne.

Ne dodirujte mesto spajanja igle i šprica na igli. Dodirivanje dovodi do kontaminacije.

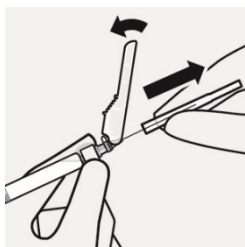


Ponovno suspendovanje mikrosfera

Potpuno ukloniti blister sa igle. Pre samog davanja injekcije, ponovo energično protresti špric, zbog mogućeg ponovnog taloženja.

Korak 4

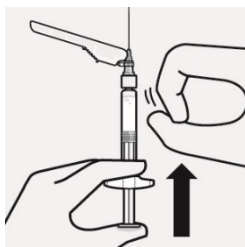
Primena injekcije



Uklanjanje transparentnog zaštitnika za iglu

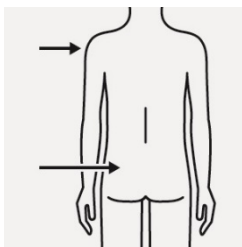
Pomeriti zaštitno sredstvo za iglu unazad ka špricu, kako je prikazano. Zatim držanjem za beli vrat šprica, pažljivo skinuti transparentni zaštitnik za iglu.

Ne okrećite transparentni zaštitnik za iglu, jer se igla može odvojiti od šprica.



Uklanjanje mehurića vazduha

Držite špic uspravno i nežno kucnite špic da se eventualni mehurići vazduha popnu na vrh. Polako i pažljivo pritisnite klip da bi se izbacio vazduh.

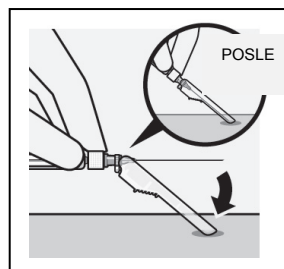


Primena injekcije

Odmah injektirajte celokupan sadržaj iz šprica intramuskularno (i.m.) u glutealni ili deltoidni mišić pacijenta.

Glutealna injekcija se daje u gornji spoljašnji kvadrant glutealne regije.

Ne primenjivati intravenski.



Obezbeđivanje igle u zaštitno sredstvo

Koristeći jednu ruku, staviti zaštitno sredstvo za iglu pod uglom od 45 stepni u odnosu na tvrdu, ravnu površinu. Pritisnite na dole snažnim brzim pokretom dok igla ne bude potpuno prekrivena zaštitnim sredstvom.

Izbegavanje povrede iglom:

Ne koristite dve ruke.

Nemojte namerno otkaćiti ili nespretno rukovati zaštitnim sredstvom za iglu.

Ne pokušavajte da ispravite iglu ili da aktivirate zaštitno sredstvo ako je igla iskrivljena ili oštećena.



Aдекватno uklanjanje igle

Proverite iglu da potvrdite da je ista potpuno prekrivena zaštitnim sredstvom za iglu.

Uklonite špic sa iglom u odgovarajuće kontejnere za medicinski otpad.

Takođe uklonite neupotrebljenu iglu iz pakovanja.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Rispolept Consta, 25 mg/2 mL: 515-01-03713-18-001

Rispolept Consta, 37,5 mg/2 mL: 515-01-03714-18-001
Rispolept Consta, 50 mg/2 mL: 515-01-03715-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.01.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.08.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2023.