

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RISPERDAL CONSTA 37,5 mg uzun salınlımlı IM enjeksiyonluk flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Risperidon 37,5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Her 1 ml çözeltide:

Sodyum klorür 6 mg

Sodyum hidroksit 0,54 mg

Karmeloz sodyum 22.5 mg

Disodyum hidrojen fosfat dihidrat 1.27 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için uzatılmış salınlı süspansiyon

Beyaz-beyazımsı serbest akıcı toz içeren flakon ve berrak, renksiz, seyreltici içeren kullanıma hazır dolu enjektör

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RISPERDAL CONSTA şizofreni ve şizoafektif bozukluk tedavisinde endikedir. RISPERDAL CONSTA, pozitif (halüsinasyon, delüzyon, düşünce bozuklukları, saldırganlık, şüphecilik) ve/veya negatif (künt afekt, emosyonel ve sosyal çekingenlik ve konuşma yetersizliği) semptomların belirgin olduğu, erken dönem psikozlar, akut şizofrenik

alevlenmeler, kronik şizofreni ve diğer psikotik durumlar dahil şizofreni hastalarının tedavisinde endikedir. RISPERDAL CONSTA şizofreni ile ilgili afektif semptomları (depresyon, suçluluk duygusu, endişe) da azaltır.

RISPERDAL CONSTA (risperidon), duygu durum epizotlarının oluşmasını geciktirmek amacıyla bipolar I bozukluğun tedavisinde monoterapi veya lityum ve valproat tedavisine ek olarak kullanılabilir. (bkz; bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

RISPERDAL CONSTA, bipolar I bozukluğu olan hastalarda, duygu durum epizotlarının oluşmasını geciktirmek amacıyla destekleyici idame tedavisi olarak endikedir (bkz; bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji:**

RISPERDAL CONSTA iki haftada bir uygulanmalıdır.

Yetişkinler

Önerilen doz iki haftada bir intramüsküler 25 mg'dır. Bazı hastalarda 37,5 mg ya da 50 mg gibi daha yüksek dozlarla yarar sağlanabilir. Klinik çalışmalarda, şizofreni hastalarında 75 mg ile ek fayda gözlenmemiştir. Bipolar bozukluğu olan hastalarda 50 mg'ın üzerindeki dozlar çalışılmamıştır. İki haftada bir 50 mg'dan daha yüksek dozlar önerilmemektedir.

İlk RISPERDAL CONSTA enjeksiyonundan sonraki üç haftalık gecikme döneminde yeterli düzeyde antipsikotik ilaç desteği verilmelidir (bkz; bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

##### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Artırma yönündeki doz ayarlamaları 4 haftadan sık aralıklarla yapılmamalıdır. Bu doz ayarlamasının etkisinin, ilk yüksek doz uygulamasından sonraki 3 haftadan önce etkili olması beklenmemelidir.

##### **Uygulama şekli:**

Daha önce risperidon kullanmamış hastalarda, RISPERDAL CONSTA tedavisine başlanmadan önce oral risperidonun tolere edilebilirliğinin tayin edilmesi önerilir.

RISPERDAL CONSTA uygun emniyetli iğne kullanılarak, kalçadan veya omuzdan derin intramüsküler enjeksiyon yolu ile uygulanmalıdır. Omuzdan enjeksiyon için 1-inch'lik iğne kullanılmalıdır ve enjeksiyon omuzlar arasında dönüşümlü olarak yapılmalıdır. Kalçadan

enjeksiyon için 2-inch'lik iğne kullanılmalıdır ve enjeksiyon kalçalar arasında dönüşümlü olarak yapılmalıdır. İntravenöz yolla uygulanmamalıdır (*bkz; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalarda RISPERDAL CONSTA kullanımına ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastaların RISPERDAL CONSTA ile tedavi edilmeleri gerekirse ilk hafta boyunca günde iki defa 0,5 mg oral risperidon başlangıç dozu önerilir. Tedavinin ikinci haftasında günde iki defa 1 mg ya da günde bir defa 2 mg verilebilir. En az 2 mg düzeyindeki toplam günlük oral doz iyi tolere edilebiliyorsa iki haftada bir 25 mg RISPERDAL CONSTA enjeksiyonu uygulanabilir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

RISPERDAL CONSTA 18 yaşın altındaki çocuklarda çalışılmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Önerilen doz iki haftada bir intramüsküler 25 mg'dır. İlk RISPERDAL CONSTA enjeksiyonundan sonraki üç haftalık gecikme döneminde yeterli düzeyde antipsikotik ilaç desteği verilmelidir (*bkz; bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

RISPERDAL CONSTA etkin madde veya ilacın içerdiği Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Daha önce risperidon kullanmamış hastalarda, RISPERDAL CONSTA tedavisine başlanmadan önce oral risperidonun tolere edilebilirliğinin tayin edilmesi önerilir (*bkz; bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

## Demanslı yaşlı hastalar

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, kalp yetmezliği ile ani ölüm vb nedenlerle ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

RISPERDAL CONSTA ile demanslı yaşlı hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır; bu nedenle, bu hasta grubunda kullanım için endike değildir. RISPERDAL CONSTA, demansa bağlı davranışsal bozuklukların tedavisi için ruhsatlandırılmamıştır.

Oral RISPERDAL dahil, atipik antipsikotiklerle yürütülen 17 kontrollü araştırmanın meta analizinde, atipik antipsikotiklerle tedavi edilen demanslı yaşlı hastalarda, mortalitede plaseboya kıyasla artış görülmüştür. Bu popülasyonda oral RISPERDAL ile yürütülen plasebo kontrollü araştırmalarda mortalite insidansı, RISPERDAL tedavisindeki hastalarda %4,0 iken, plasebo tedavisindeki hastalarda %3,1 olmuştur. Tehlike oranı (%95 tam güven aralığı) 1,21 (0,7-2,1) idi. Ölen hastaların ortalama yaşı 86'ydı (aralık 67-100). İki geniş gözlemsel çalışmanın verileri, konvansiyonel antipsikotiklerle tedavi edilen demanslı yaşlı kişilerde de, tedavi görmeyenlere kıyasla, ölüm riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Mevcut veriler, riskin gerçek boyutunun tam bir şekilde tahmin edilmesi için yetersizdir ve risk artışının nedeni bilinmemektedir. Gözlemsel çalışmalardaki mortalite artışı bulgularının hangi oranda antipsikotik ilaca veya hastaların sahip oldukları bazı özelliklere bağlanabileceği açık değildir.

## Furosemidle birlikte kullanım

Demansı olan yaşlı hastalarda oral RISPERDAL ile yürütülen plasebo kontrollü çalışmalarda, tek başına risperidon (%3.1; ortalama yaş 84 (yaş aralığı 70-96)) veya tek başına furosemid alanlara (%4.1; ortalama yaş 80 (yaş aralığı 67-90)) göre, furosemid+risperidon ile tedavi edilen hastalarda (%7.3; ortalama yaş 89 (yaş aralığı 75-97)) daha yüksek mortalite oranları gözlenmiştir. Furosemid+risperidon tedavisi ile hastalarda artan mortalite 4 klinik çalışmanın 2'sinde gözlenmiştir. Risperidonun diğer diüretiklerle birlikte uygulanması (esas olarak düşük dozda kullanılan tiyazid diüretikleri) benzer bulgular ile ilişkili değildir.

Bu bulguyu açıklayacak bir patofizyolojik mekanizma tanımlanamamış ve ölüm nedeni belli bir neden üzerine yoğunlaşmamıştır. Ancak kullanım kararından önce dikkat edilmeli ve bu kombinasyonun veya diğer güçlü diüretiklerle birlikte uygulamanın risk ve yararları

değerlendirilmelidir. Risperidon ile birlikte diğer diüretiklerin kullanımında hastalarda artan mortalite insidansına rastlanmamıştır. Tedaviden bağımsız olarak dehidratasyon mortalite için genel bir risk faktörüdür ve demansı olan yaşlı hastalarda dikkatle kaçınılmalıdır.

#### Serebrovasküler advers olaylar

Demanslı popülasyonda, bazı atipik antipsikotiklerle yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda serebrovasküler advers olay riskinde yaklaşık 3 kat artış görülmüştür. Çoğunlukla demanslı yaşlı hastalarda (>65 yaşında) RISPERDAL ile altı plasebo kontrollü çalışmadan toplanan veriler, serebrovasküler advers olayların (ciddi ve ciddi olmayan, birlikte) risperidon ile tedavi edilen hastaların % 3,3'ünde (33/1009) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 1,2'sinde (8/712) meydana geldiğini göstermiştir. İhtimal oranı (% 95 tam güven aralığı) 2,96'dır (1,34, 7,50). Bu artan riske yönelik mekanizma bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ve diğer hasta popülasyonlarında artan risk göz ardı edilemez.

RISPERDAL CONSTA inme için risk faktörü taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Ortostatik hipotansiyon

Risperidonun alfa-adrenerjik reseptörleri bloke etmesine bağlı olarak özellikle tedavinin başlangıç döneminde (ortostatik) hipotansiyon görülebilir. Pazarlama sonrasında risperidon ve antihipertansif tedavinin eşzamanlı kullanılması ile klinik olarak belirgin hipotansiyon gözlenmiştir. Risperidon kardiyovasküler hastalığı (örneğin kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, ileti anomalileri, dehidratasyon, hipovolemi veya serebrovasküler hastalık) olduğu bilinen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Klinik açıdan belirgin ortostatik hipotansiyon devamlı olarak görülürse RISPERDAL CONSTA tedavisinin devamının yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

#### Lökopeni, nötropeni ve agranülositoz

RISPERDAL CONSTA dahil olmak üzere, antipsikotik ajanlarla lökopeni, nötropeni ve agranülositoz olayları bildirilmiştir. Pazarlama sonrası izlemde agranülositoz çok nadiren (<1/10.000 hasta) bildirilmiştir.

Klinik olarak anlamlı düzeyde düşük beyaz kan hücresi (WBC) sayımı veya ilaçla tetiklenmiş lökopeni/nötropeni öyküsüne sahip hastalar tedavinin ilk birkaç ayı boyunca izlenmeli ve

ortada başka nedensel faktörler yokken WBC’de klinik olarak anlamlı bir düşüşe yönelik ilk belirtide RISPERDAL CONSTA kullanımına son verilmesi düşünülmelidir.

Klinik olarak anlamlı nötropenisi olan hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptomları veya belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu tür semptomlar veya belirtilerin ortaya çıkması halinde derhal tedavi edilmelidir. Şiddetli nötropenisi olan hastalar (mutlak nötrofil sayımı  $<1 \times 10^9/L$ ) RISPERDAL CONSTA kullanımına son vermeli ve iyileşene kadar WBC düzeylerini takip ettirmelidir.

#### Tardif diskinezi/ekstrapiramidal semptomlar (TD/EPS)

Dopamin reseptör antagonisti olan ilaçlar, özellikle dil ve/veya yüzde istemsiz ritmik hareketler ile karakterize tardif diskinezi gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Ekstrapiramidal semptomların görülmesinin tardif diskinezi gelişiminde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Tardif diskinezi belirtileri görüldüğünde tüm antipsikotiklerin kesilmesi düşünülmelidir.

#### Nöroleptik malign sendrom (NMS)

Hipertermi, kas rijiditesi, otonom instabilite, bilinç bulanıklığı ve serum kreatinin fosfokinaz düzeyinin yükselmesi ile karakterize olan Nöroleptik Malign Sendromunun, antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir. İlave belirtiler, myoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği olabilir. Bu durumda, RISPERDAL CONSTA dahil olmak üzere tüm antipsikotikler kesilmelidir.

#### Parkinson hastalığı ve lewy cisimlerinin bulunduğu demans

Parkinson Hastalığı veya Lewy Cisimcikli Demansı (LCD) olan hastalara RISPERDAL dahil antipsikotikler reçete edilirken, hekimler risk/yarar değerlendirmesi yapmalıdır, Parkinson hastalığı risperidon ile kötüleşebilir. Her iki grupta da antipsikotik ilaçlara duyarlılık artabileceği gibi Nöroleptik Malign Sendrom riski de artabilir. Bu hastalar klinik araştırmaların dışında tutulmuşlardır. Bu artan duyarlılığın semptomları arasında, ekstrapiramidal semptomlara ek olarak, konfüzyon, küntleşme ve sık düşmelerin olduğu postural instabilite bulunabilir.

### Hipersensitivite reaksiyonları

RISPERDAL CONSTA'nın başlangıç tedavileriyle oral risperidonun tolerabilitesi önceden kurulmasına rağmen, pazarlama sonrası deneyimlerde önceden oral risperidonu tolere etmiş hastalarda nadiren anafilaktik reaksiyon meydana geldiği rapor edilmiştir (*bkz; bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*). Eğer hipersensitivite reaksiyonları meydana gelirse, RISPERDAL CONSTA kullanmaya devam etmeyiniz, klinik olarak uygun genel destekleyici tedbirleri başlatınız ve belirtiler ve semptomlar ortadan kalkıncaya kadar hastayı gözlemleyiniz (*bkz; bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.8 İstenmeyen etkiler*).

### Hiperglisemi ve diabetes mellitus

RISPERDAL CONSTA tedavisi sırasında hiperglisemi, diabetes mellitus ve önceden var olan diyabetin alevlenmesi bildirilmiştir.

Bazı durumlarda vücut ağırlığında bir ön artış rapor edilmiştir. Bu bir predispozan faktör olabilir. Ketoasidoz ile ilişki çok nadir olarak ve diyabetik koma ile ilişki nadir olarak rapor edilmiştir. Uygun klinik izlem, kullanılan antipsikotik kılavuz kurallarına uygun olarak tavsiye edilebilir. RISPERDAL dahil olmak üzere herhangi bir atipik antipsikotik ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, iştah ve halsizlik gibi) izlenmelidir ve diyabet hastaları glukoz kontrolünün kötüleşmesi açısından düzenli olarak izlenmelidir.

### Kilo alımı

RISPERDAL CONSTA kullanımında anlamlı kilo alımı bildirilmiştir. Vücut ağırlığı düzenli olarak izlenmelidir.

### Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi, RISPERDAL CONSTA tedavisinde görülen yaygın bir yan etkidir. Prolaktin ilişkili yan etki belirtilerinin (örneğin; jinekomasti, menstrual düzensizlikler, anovülasyon, fertilité bozuklukları, libido kaybı, erektil disfonksiyon ve galaktore) görüldüğü hastalarda prolaktin plazma seviyelerinin değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Doku kültürü çalışmaları insan meme tümörlerinde hücre büyümesinin prolaktin tarafından stimule edilebileceğini belirtmektedir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda antipsikotik

kullanımı ile ilişkisi açık bir şekilde gösterilememiş olsa da, ilgili tıbbi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. RISPERDAL CONSTA daha önceden hiperprolaktinemisi ve olası bir prolaktine bağlı tümörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### QT aralığı

Diğer antipsikotikler ile olduğu gibi, RISPERDAL CONSTA, aritmojenik etkiyi arttırabileceğinden kardiyak aritmi hikayesi olan hastalarda, konjenital uzun QT sendromu/ Torsades de Pointes hastalarında, bradikardi veya elektrolit düzensizliği olan hastalarda (hipokalemi, hipomagnezinemi) ve QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Uzun QT Sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabileceğinden, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında RISPERDAL CONSTA kullanılmamalıdır.

#### Nöbetler

RISPERDAL CONSTA, nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlarda veya nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### Priapizm

Alfa-adrenerjik blokör özelliğinden dolayı RISPERDAL CONSTA ile tedavi sırasında priapizm görülebilir.

#### Vücut sıcaklığının regülasyonu

Vücudun vücut sıcaklığını düşürme yeteneğinin bozulması antipsikotik ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. Ağır egzersiz, aşırı ısıya maruz kalma, eş zamanlı antikolinergik tedavi görme veya dehidratasyona uğrama gibi vücut ısısının artmasına katkıda bulunabilecek tablolar geçirebilecek hastalara RISPERDAL CONSTA reçete edilirken, uygun bakım önlemleri alınmalıdır.

#### Venöz tromboembolik olay

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolik olaylar (VTE) bildirilmiştir. Antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarda çoğunlukla kazanılmış VTE risk faktörleri bulunduğu için, VTE için



tüm olası risk faktörleri, RISPERDAL CONSTA ile tedaviden önce ve sonra tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

#### Intraoperatif floppy iris sendrom

RISPERDAL CONSTA gibi alfa<sub>1</sub> adrenerjik antagonist etkili ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, katarakt ameliyatı sırasında Intraoperatif Floppy Iris Sendromu (IFIS) gözlenmiştir (*bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler*).

IFIS operasyon sırasında ve sonrasında göz komplikasyonları riskini artırabilir. Göz cerrahları, ameliyat öncesinde hastanın alfa<sub>1</sub> adrenerjik antagonist etkili ilaçları halen veya önceden kullanıp kullanmadığını bilmelidir. Katarakt cerrahi öncesinde, alfa<sub>1</sub> adrenerjik blokör tedavisini durdurmanın potansiyel yararı incelenmemiştir ve antipsikotik tedaviyi durdurma riskiyle karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

#### Antiemetik etki

Risperidon ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda antiemetik etki gözlenmiştir. Bu etki, eğer insanlarda oluşursa, barsak tıkanması, Reye sendromu ve beyin tümörü gibi durumları veya belli ilaçların aşırı doz bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir.

#### Böbrek veya karaciğer yetmezliği

Oral risperidon çalışılmış olmakla birlikte, RISPERDAL CONSTA böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır. Bu hastalarda RISPERDAL CONSTA kullanırken dikkatli olunmalıdır (*bkz; Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

#### Uygulama

RISPERDAL CONSTA'nın kaza ile kan damarları içine uygulanmasından kaçınılmasına dikkat edilmelidir.

#### Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün, doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha düşük sodyum içermektedir, yani esasında “sodyum içermez” olarak kabul edilebilir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RISPERDAL CONSTA'nın diğer ilaçlarla birlikte kullanımının etkileşimleri sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu bölümde sağlanan ilaç etkileşimi verileri oral RISPERDAL ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır.

##### Farmakodinamik ilişkili etkileşimler

##### OT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, antiaritmikler (örn. kinidin, dizopiramid, prokainamid, propafenon, amiyodaron, sotalol), trisiklik antidepresan (örn. amitriptilin), tetrasiklik antidepresanlar (örn. maprotilin), bazı antihistaminikler, diğer antipsikotikler, bazı antimalaryal ilaçlar (örn. kinidin ve meflokin) gibi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte risperidon reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Aynı şekilde elektrolit dengesizliği (hipokalemi, hipomagnezemi) ve bradikardiye yol açabilen ya da risperidonun hepatik metabolizmasını inhibe edenler ilaçlarla birlikte reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu liste indikatifdir ve detaylandırılmamıştır.

##### Merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve alkol

Risperidon, alkol, opiatlar, antihistaminikler ve benzodiazepinleri de içeren diğer merkezi sinir sistemini etkileyen maddelerle kombinasyon halinde kullanılırken sedasyonun artabileceği riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

##### Levodopa ve dopamin agonistleri

RISPERDAL CONSTA, levodopa ve diğer dopamin agonistlerinin etkilerini antagonize edebilir. Eğer bu kombinasyon özellikle Parkinson hastalığının son aşamasında gerekli görülürse, her tedavinin en düşük etkili dozu reçete edilmelidir.

##### Hipotansif etkili ilaçlar

Pazarlama sonrasında risperidon ve antihipertansif tedavinin eşzamanlı kullanılması ile klinik olarak belirgin hipotansiyon gözlenmiştir.

### Farmakokinetik etkileşimler

Risperidon, temel olarak CYP2D6 ile ve daha az olarak CYP3A4 ile metabolize edilir. Risperidon ve etkin metaboliti olan 9-hidroksirisperidon, P-glikoprotein (P-gp) substratlarıdır. CYP2D6 aktivitesini değiştiren maddeler veya CYP3A4 ve/veya P-gp aktivitesini güçlü olarak inhibe eden veya indükleyen maddeler, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiklerini etkileyebilir.

### Güçlü CYP2D6 inhibitörleri

RISPERDAL CONSTA'nın güçlü bir CYP2D6 inhibitörü ile birlikte uygulanması, risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırabilir, ancak antipsikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonlarını daha az artırır. Güçlü CYP2D6 inhibitörünün yüksek dozları, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun (örn. paroksetin, aşağı bakınız) konsantrasyonlarını artırabilir. Kinidin gibi başka CYP2D6 inhibitörlerinin, risperidon plazma konsantrasyonlarını benzer şekilde etkileyebilecekleri beklenmektedir. Özellikle yüksek dozlarda olmak üzere paroksetin, kinidin veya başka bir güçlü CYP2D6 inhibitörü ile birlikte başlatıldığında veya kesildiğinde, hekim RISPERDAL CONSTA'nın dozlamasını tekrar değerlendirmelidir.

### CYP3A4 ve/veya P-gp inhibitörleri

RISPERDAL CONSTA'nın güçlü bir CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyicisi ile birlikte uygulanması, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde artırabilir. İtrakonazol veya başka bir güçlü CYP3A4 ve/veya P-gp inhibitörü ile birlikte başlatıldığında veya kesildiğinde, hekim RISPERDAL CONSTA'nın dozlamasını tekrar değerlendirmelidir.

### CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyicileri

RISPERDAL CONSTA'nın güçlü bir CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyicisi ile birlikte uygulanması, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Birlikte karbamazepin veya başka bir güçlü CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyicileri başlatıldığında veya kesildiğinde, RISPERDAL CONSTA dozu hekim tarafından tekrar değerlendirilmelidir. CYP3A4 indükleyicileri etkilerini zamana bağlı bir şekilde gösterir ve başlama sonrasında maksimal etkiye ulaşılması en az 2 hafta sürebilir. Diğer taraftan, kesilmesi üzerine, CYP3A4 indüksiyonunun düşmesi en az 2 hafta sürebilir.

### Proteine yüksek oranda bağlı ilaçlar

RISPERDAL CONSTA, proteine yüksek oranda bağlı ilaçlarla birlikte alındığında, her iki ilacın plazma proteinlerinden klinik olarak ilgili displasmanı söz konusu değildir.

İlaçlar birlikte kullanılırken, metabolizma yoluna veya muhtemel dozaj ayarlama ihtiyacına ilişkin bilgiler için ilgili etikete bakılmalıdır.

### Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarının pediyatrik popülasyona etkisi bilinmemektedir.

### Örnekler

Potansiyel olarak etkileşime giren veya risperidonla etkileşime girmediği gösterilen örnekler aşağıda listelenmiştir:

### Diğer Tıbbi Ürünlerin Risperidonun Farmakokinetikleri Üzerindeki Etkisi

#### Antibakteriyeller:

- Orta dereceli bir CYP3A4 ve P-gp inhibitörü olan eritromisin, risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiğini değiştirmez.
- Güçlü bir CYP3A4 ve P-gp indükleyicisi olan rifampisin, aktif antipsikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonlarını düşürmüştür.

#### Antikolinestrazlar:

- CYP2D6 ve CYP3A4 substratları olan galantamin ve donezepil risperidonun farmakokinetiği ve aktif antipsikotik fraksiyon üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemektedir.

#### Antiepileptikler:

- Güçlü bir CYP3A4 ve bir P-gp indükleyicisi olan karbamazepinin, risperidonun plazmadaki aktif antipsikotik fraksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Fenitoin ve fenobarbital gibi CYP3A4 karaciğer enzimlerini P-glikoprotein ile birlikte indükleyen diğer ilaçlarla da benzer etkiler görülebilir.

- Topiramet, risperidonun biyoyararlanımını makul şekilde düşürmüş olup, aktif antipsikotik fraksiyonun biyoyararlanımını düşürmemiştir. Bu nedenle bu etkileşimin klinik açıdan anlamlı olması muhtemel değildir.

#### Antifungaller:

- Günde 200 mg dozunda olmak üzere güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve P-gp inhibitörü olan itrakonazol, 2 ila 8 mg/gün risperidon dozlarında aktif antipsikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonlarını yaklaşık %70 oranında artırmıştır.
- Güçlü bir CYP3A4 ve P-gp inhibitörü olan ketokonazol, günde 200 mg dozunda risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırmış ve 9-hidroksirisperidonun plazma konsantrasyonlarını düşürmüştür.

#### Antipsikotikler:

- Fenotiyazinler, risperidonun plazma düzeyini artırabilir, ancak aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonunu etkilemez.

#### Antiviraller:

- Proteaz inhibitörleri: Resmi çalışma verisi mevcut değildir; ancak ritonavir güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve zayıf bir CYP2D6 inhibitörü olduğundan, ritonavir ve ritonavirle yükseltile proteaz inhibitörleri, potansiyel olarak risperidonun aktifantipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonlarını artırabilir.

#### Beta blokörler:

- Bazı beta blokörler, risperidonun plazma düzeyini artırabilir, ancak aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonunu etkilemez.

#### Kalsiyum kanal blokörleri:

- Orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörü ve bir P-gp inhibitörü olan verapamil, risperidon ve aktif antipsikotik fraksiyonunun plazma konsantrasyonunu artırır.

#### Gastrointestinal ilaçlar:

- H2 reseptör antagonistleri: Her ikisi de CYP2D6 ve CYP3A4'ün zayıf inhibitörleri olan simetidin ve ranitidin, risperidonun biyoyararlanımını artırır, ancak aktif antipsikotik fraksiyon üzerindeki bu etki yalnızca marjinal düzeydedir.

#### SSRI'lar ve trisiklik antidepresanlar:

- Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan fluoksetin, aktif antipsikotik fraksiyonunu daha az olmak üzere, risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırır.
- Güçlü bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin, günde 20 mg'a kadar olan dozlarda aktif antipsikotik fraksiyonunu daha az olmak üzere, risperidonun plazma konsantrasyonlarını artırır.
- Trisiklik antidepresanlar, risperidonun plazma düzeyini artırabilir, ancak aktif antipsikotik fraksiyonun konsantrasyonunu etkilemez. Amitriptilin, risperidonun veya aktif antipsikotik fraksiyonunun farmakokinetiğini etkilemez.
- Zayıf bir CYP2D6 inhibitörü olan sertralin ve zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olan fluvoksamin, günde 100 mg'a kadar olan dozlarda, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı değişikliklerle bağlantılı değildir. Ancak sertralin veya fluvoksaminin günde 100 mg'dan yüksek olan dozları, risperidon etkin antipsikotik fraksiyonunun konsantrasyonlarını artırabilir.

#### Risperidonun Diğer Tıbbi Ürünlerin Farmakokinetikleri Üzerindeki Etkisi

##### Antiepileptikler:

- Risperidon, valproat veya topiramatin farmakokinetiğini klinik olarak belirgin biçimde etkilemez.

##### Antipsikotikler:

- Bir CYP2D6 ve CYP3A4 substratı olan Aripiprazol: Risperidon tabletleri veya enjeksiyonları, aripiprazol veya etkin metaboliti olan dehidroaripiprazolün toplamının farmakokinetiklerini etkilememiştir.

##### Dijitalis glikozitler:

- Risperidon, digoksinin farmakokinetiğini klinik olarak belirgin biçimde etkilemez.

##### Lityum:

- Risperidon, lityumun farmakokinetiğini klinik olarak belirgin biçimde etkilemez.

#### Risperidonun furosemid ile birlikte kullanımı

Eşzamanlı olarak furosemid alan demanslı yaşlı hastalarda artan mortalite ile ilgili olarak “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

RISPERDAL CONSTA'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliğine işaret edecek yeterli bilgi mevcut değildir.

##### Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında risperidonun teratojenik etkisine rastlanmamış; fakat diğer üreme toksisitesi tipleri görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (RISPERDAL CONSTA da dahil) maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Yeni doğanlar dikkatlice izlenmelidir. RISPERDAL kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

##### Laktasyon dönemi

Hayvan çalışmalarında, risperidon ve 9-hidroksi-risperidon süt ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Risperidon ve 9-hidroksi-risperidonun az miktarlarda anne sütüne de geçtiği kanıtlanmıştır. Emzirilen bebeklerdeki advers reaksiyonlar ile ilgili ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle emzirmenin çocuk açısından faydası, çocuğun karşılaşacağı potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

##### Üreme yeteneği/Fertilite

Dopamin D2 reseptörlerini antagonize eden diğer ilaçlarda olduğu gibi, RISPERDAL CONSTA prolaktin düzeyini yükseltir. Hiperprolaktinemi, hipotalamik GnRH'ı baskılayabilir ve pitüiter gonadotropin salgısının azalmasına yol açabilir. Bu durum daha sonra, hem kadın hem de erkek hastalarda, gonadal steroidogenezi bozarak, reproduktif fonksiyonu inhibe edebilir.

Klinik dışı çalışmalarda konuya ilişkin etkiler gözlenmemiştir.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RISPERDAL CONSTA, sinir sistemi ve görme duyusuna ilişkin potansiyel etkileri nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) araç ve makine kullanma becerileri üzerinde minör ya da orta derecede etki gösterir. Bu yüzden hastaların, bireysel duyarlılıkları anlaşıncaya kadar, araç ve makine kullanmaları önerilmez.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (insidans  $\geq 1/10$ ); insomnia, anksiyete, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, parkinsonizm ve depresyon olmuştur.

Doza bağlı oldukları görülen advers ilaç reaksiyonları, parkinsonizm ve akatizidir.

Pazarlama sonrası dönemde, enjeksiyon bölgesinde nekroz, abse, selülit, ülser, hematoma, kist ve nodül gibi ciddi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Bunların sıklık dereceleri bilinmemektedir (mevcut verilerden hareketle tahmin edilmemektedir). İzole olgularda cerrahi girişim gerekli olmuştur.

Aşağıda verilen listede, risperidon klinik araştırmalarında ve pazarlama sonrası dönemde bildirilen bütün advers ilaç reaksiyonları, RISPERDAL CONSTA klinik araştırmalarında yapılan tahminler doğrultusundaki sıklık gruplarıyla verilmektedir. Aşağıdaki terimler ve sıklıklar kullanılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

| Sistem<br>Organ Sınıfı                | Advers İlaç Reaksiyonları          |                                                                         |                                                                                                                                                                                                           |        |                |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|
|                                       | Sıklık                             |                                                                         |                                                                                                                                                                                                           |        |                |
|                                       | Çok yaygın                         | Yaygın                                                                  | Yaygın Olmayan                                                                                                                                                                                            | Seyrek | Bilinmiyo<br>r |
| Enfeksiyonlar<br>ve<br>enfestasyonlar | Üst solunum<br>yolu<br>enfeksiyonu | Pnömoni,<br>bronşit ,<br>sinüzit,<br>idrar yolu<br>enfeksiyonu<br>,grip | Solunum sistemi<br>enfeksiyonu, sistit,<br>kulak enfeksiyonu,<br>göz enfeksiyonu,<br>tonsillit,<br>onikomikoz, selülit,<br>lokalize enfeksiyon,<br>viral enfeksiyon,<br>acarodermatitis,<br>subkutan apse |        |                |



|                                      |                                            |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                               |                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları     |                                            | Anemi                                                                                                         | Beyaz kan hücresi sayısında azalma, trombositopeni, hematokrit azalması                                                                                                                                                             | Agranulasitoz <sup>c</sup> nötropeni, eozinofil sayısında artma                                                                                                               |                      |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları      |                                            |                                                                                                               | Hipersensitivite                                                                                                                                                                                                                    | Anafilaktik reaksiyon <sup>c</sup>                                                                                                                                            |                      |
| Endokrin hastalıkları                |                                            | Hiperprolaktinemi <sup>a</sup>                                                                                | İdrarda glukoz bulunması                                                                                                                                                                                                            | Uygunsuz antidiüretik hormon salgılama                                                                                                                                        |                      |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları |                                            | Hiperglisemi, kilo alımı, kilo kaybı, iştah artışı, iştah azalması,                                           | Diyabetes mellitus <sup>b</sup> , anoreksi, kan kolesterol düzeyinde yükselme, kan trigliserit düzeyinde yükselme                                                                                                                   | Su intoksikasyonu <sup>c</sup> , hipoglisemi, hiperinsülinemi <sup>c</sup> polidipsi                                                                                          | Diyabetik ketoasidoz |
| Psikiyatrik hastalıklar              | İnsomnia <sup>d</sup> depresyon, anksiyete | Uyku bozuklukları, ajitasyon, libido azalması                                                                 | Mani, kabus, konfüzyonel durum, sinirlilik, anorgazmi                                                                                                                                                                               | Künt afekt                                                                                                                                                                    |                      |
| Sinir sistemi hastalıkları           | Baş ağrısı, parkinsonizm <sup>d</sup>      | Somnolans/ sedasyon akatizi <sup>d</sup> , distoni <sup>d</sup> , diskinezi <sup>d</sup> , tremor, sersemlik, | Tardif diskinezi, serebral iskemi, bilinç kaybı, konvülsiyon <sup>d</sup> , senkop, psikomotor hiperaktivite, denge bozukluğu, anormal koordinasyon, postural sersemlik, dikkat bozukluğu, disartri, disguzi, hipoestezi, parestezi | Nöroleptik malign sendrom, serebrovasküler bozukluk, uyaranlara yanıt vermeme, depresif bilinç durumu, diyabetik koma, sendeleme                                              |                      |
| Göz hastalıkları                     |                                            | Bulanık görme                                                                                                 | Konjunktivit, göz kuruluğu, göz yaşarmasında artma, oküler hiperemi                                                                                                                                                                 | Retinal arter tıkanması glokom, göz hareket bozukluğu, göz yuvarlanması, fotofobi, gözkapağı kenarında kabuklanma fotofobi, floppy iris sendromu (intraoperatif) <sup>c</sup> |                      |

|                                                        |  |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                               |                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Kulak ve iç kulak hastalıkları                         |  |                                                                                                                                 | Vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı                                                                                                                        |                                                                                                      |            |
| Kardiyak hastalıklar                                   |  | Taşikardi                                                                                                                       | Atriyal fibrilasyon, atrioventriküler blok, iletim bozukluğu, elektrokardiyogramda QT uzaması, bradikardi, normal olmayan elektrokardiyogram, p alpitasyonlar | Sinüs aritmi                                                                                         |            |
| Vasküler hastalıklar                                   |  | Hipertansiyon, hipotansiyon                                                                                                     | Ortostatik hipotansiyon                                                                                                                                       | Akciğer embolisi, venöz tromboz, kızarma                                                             |            |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar |  | Dispne, faringolarin geal ağrı, öksürük, burun tıkanıklığı                                                                      | Hiperventilasyon, solunum sistemi tıkanıklığı, hırıltılı solunum, burun kanaması                                                                              | Uyku apnesi sendromu, aspirasyon, pnömonisi, pulmoner tıkanıklık, raller, disfoni, solunum bozukluğu |            |
| Gastrointestinal hastalıklar                           |  | Abdominal ağrı, kusma, abdominal rahatsızlık, diyare, bulantı, konstipasyon, gastroenterit, diş ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu | Fekal inkontinans, disfaji, midede veya barsakta gaz birikimi                                                                                                 | Pankreatit, barsak tıkanıklığı, dudak iltihabı (şilit), şişmiş dil, fekalom                          | ileus      |
| Hepato-bilier hastalıklar                              |  | Transaminaz artışı, gama-glutamyltransferaz artışı                                                                              | Hepatik enzim artışı                                                                                                                                          | Sarılık                                                                                              |            |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                    |  | Döküntü,                                                                                                                        | Kaşınıtı, alopesi, egzama, kuru cilt, eritem, deride renk değişikliği, akne, seboreik-dermatit                                                                | İlaç döküntüsü, kepek, ürtiker, hiperkeratozis, cilt rahatsızlığı, cilt lezyonu                      | Anjiyoödem |

|                                                             |  |                                                                                                         |                                                                                                                                                               |                                                                                                |  |
|-------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları    |  | Kas spazmları, Kas-iskelet ağrısı, sırt ağrısı, artralji                                                | Kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış, eklem sertliği, eklem şişliği, kas zayıflığı, boyun ağrısı                                                            | Rabdomiyoliz, duruş anormalliği                                                                |  |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları                           |  | İdrar tutamama                                                                                          | pollaküri, idrar retansiyonu, dizüri                                                                                                                          |                                                                                                |  |
| Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları    |  |                                                                                                         |                                                                                                                                                               | Neonatal ilaç yoksunluk sendromu <sup>c</sup>                                                  |  |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları                          |  | Erektile disfonksiyon, amenore, galaktore,                                                              | Boşalma bozukluğu, gecikmiş menstrüasyon, menstrüel bozukluk <sup>d</sup> , jinekomasti, seksüel disfonksiyon, meme ağrısı, meme rahatsızlığı, vajinal akıntı | Priapizm <sup>c</sup> , meme dolgunluğu, meme akıntısı, meme büyümesi                          |  |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar |  | Ödem <sup>d</sup> , yüksek ateş, göğüs ağrısı, asteni, yorgunluk, ağrı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon | Yüzde ödem, titreme, vücut sıcaklığında artış, anormal yürüme, susama, göğüste rahatsızlık hissi, keyifsizlik, anormal hissetme, endurasyon <sup>c</sup>      | Hipotermi, vücut sıcaklığında azalma, periferik soğukluk, ilaç yoksunluk sendromu, rahatsızlık |  |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar         |  | Düşme                                                                                                   | Prosedürel ağrı                                                                                                                                               |                                                                                                |  |

<sup>a</sup> Hiperprolaktinemi bazı olgularda jinekomasti, menstrüel bozukluklar, amenore, anovülasyon, fertilité bozuklukları, libido kaybı ve erektile disfonksiyon ve galaktoreye yol açabilir.

<sup>b</sup> Plasebo kontrollü araştırmalarda, diabetes mellitus risperidon tedavisindeki hastalarda %0,18 oranında, plasebo grubunda ise %0,11 oranında bildirilmiştir. Tüm klinik araştırmalardaki bütünsel insidansı, risperidon tedavisindeki tüm hastalarda %0,43 olmuştur.

<sup>c</sup> RISPERDAL CONSTA klinik çalışmalarında gözlenmemiş, ama risperidon ile pazarlama sonrası dönemde gözlenmiştir.

<sup>d</sup> Ekstrapiramidal bozukluk ortaya çıkabilir: **Parkinsonizm** (tükrük salgısında artış, kas-iskelet katılığı, parkinsonizm, ağızda sulanma, dişli çark belirtisi, bradikinezi, hipokinezi, maske yüz, kaslarda gerginlik, akinezi, ense sertliği, kaslarda sertlik, parkinsoniyen adım, anormal glabella refleksi, parkinsoniyen dinlenme tremoru), **akatizi** (akatizi, huzursuzluk, hiperkinezi ve huzursuz bacak sendromu), tremor, **diskinezi** (diskinezi, kaslarda seğirme, koreatetozis, atetozis ve miyoklonus), distoni. **Distoni** şunları kapsamaktadır; distoni, hipertoni, tortikollis, istemsiz kas kasılmaları, kas kasılması, blefarospazm, okulogirasyon, dilde paralizisi, fasyal spazm, laringospazm, miyotoni, opistotonus, orofaringeal spazm, plörototonus, dilde spazm ve trismus. Mutlaka ekstrapiramidal orijine sahip olması gerekmeyen, daha geniş bir semptom spektrumunun verildiğine dikkat edilmelidir. **İnsomnia** şunları içerir; başlangıç uykusuzluğu, orta dönem uykusuzluğu. **Konvülsiyon** içeriği; grand-mal konvülsiyon. **Menstrüel bozukluk** şunları içerir; düzensiz menstrüasyon, oligomenore. **Ödem** şunları içerir; generalize ödem, periferik ödem, gode bırakan ödem.

Paliperidon formülasyonlarıyla kaydedilen istenmeyen etkiler

Paliperidon, risperidonun aktif metabolitidir. Bu nedenle, bu bileşenlerin advers reaksiyon profilleri (hem oral hem de enjektabil formülasyonlar dahil) birbirleri için geçerlidir. Yukarıdaki advers reaksiyonlara ek olarak, paliperidon ürünleriyle aşağıdaki advers reaksiyon kaydedilmiştir ve RISPERDAL CONSTA ile de ortaya çıkması beklenebilir:

### **Kardiyak bozukluklar**

Postüral ortostatik taşikardi sendromu

Anafilaktik reaksiyon

Pazarlama sonrası deneyimde, önceden oral risperidonu tolere etmiş hastalarda ender olarak, RISPERDAL CONSTA enjeksiyonundan sonra anafilaktik reaksiyon olguları bildirilmiştir (*bkz; bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

### Sınıf etkileri

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, risperidon ile pazarlama sonrası dönemde çok ender olarak QT uzaması olguları bildirilmiştir. QT aralığını uzatan antipsikotikler ile bildirilen sınıfla ilişkili diğer kardiyak etkiler arasında ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ani ölüm, kardiyak arrest ve Torsades de Pointes bulunmaktadır.

### Venöz tromboembolizm

Antipsikotik ilaçlarla venöz tromboembolizm olguları (pulmoner embolizm dahil) ve derin ven trombozu olguları bildirilmiştir (sıklık bilinmemektedir).

### Kilo artışı

On iki haftalık, çift kör, plasebo kontrollü araştırmada, RISPERDAL CONSTA tedavisindeki hastaların %9'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %6'sında, sonlanım noktasında,  $\geq\%7$  vücut ağırlığı düzeyinde bir kilo artışı görülmüştür. Bir yıl süreli açık etiketli RISPERDAL CONSTA çalışmasında, hasta bireylerdeki vücut ağırlığı değişimleri, genellikle başlangıç döneminin  $\pm\%7$  sınırları arasındaydı; hastaların %25'inde vücut ağırlığında  $\geq\%7$ 'lik bir artış görüldü.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr), e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Parenteral uygulama ile doz aşımı görülme olasılığı oral uygulamaya göre daha düşük olduğundan, oral uygulamaya ilişkin bilgiler sunulmuştur.

### *Belirtiler*

Genellikle, bildirilen bulgu ve belirtiler ilacın bilinen farmakolojik etkilerinin artması şeklindedir. Bunlar, sersemlik ile sedasyon, taşikardi ile hipotansiyon ve ekstrapiramidal semptomlardır. Doz aşımında QT uzaması ve konvülsiyonlar bildirilmiştir. Oral RISPERDAL ve paroksetinin birlikte kullanımındaki doz aşımı ile ilişkili olarak Torsades de Pointes bildirilmiştir.

Akut doz aşımı durumlarında birden fazla ilaç ihtimali düşünülmelidir.

### *Tedavi*

Solunum yolu açılmalı ve açık tutulmalı, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalıdır. Hemen kardiyovasküler izleme başlatılmalı ve sürekli elektrokardiyografi ile muhtemel aritmiler takip edilmelidir.

RISPERDAL'e özgü bir antidot yoktur. Bu yüzden uygun destekleyici önlemler alınmalıdır. Hipotansiyon ve dolaşım kollapsı, intravenöz sıvı ve/veya semptomimetiklerle gerektiği gibi tedavi edilmelidir. Şiddetli ekstrapiramidal belirtilerde antikolinergik tedavi uygulanmalıdır. Hasta durumu düzelinceye kadar yakın tıbbi gözlem altında tutulmalı ve izlenmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Diğer antipsikotikler

ATC Kodu: N05A X08

#### Etki mekanizması

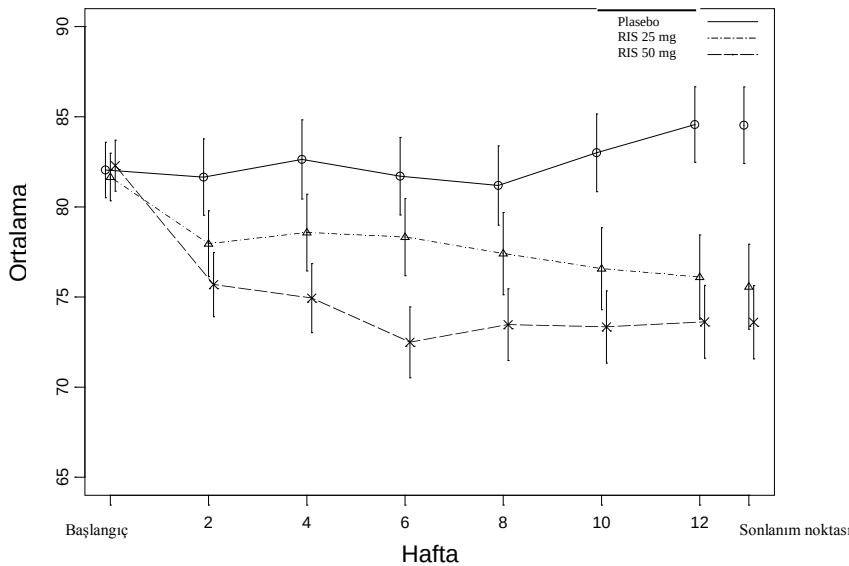
Risperidon benzersiz özellikleri olan seçici bir monoaminerjik antagonisttir. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> ve dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerine yüksek oranda bağlanır. Alfa<sub>1</sub>-adrenerjik reseptörlere, daha az oranda H<sub>1</sub>-histamin reseptörlerine ve alfa<sub>2</sub>-adrenerjik reseptörlere de bağlanır. Risperidonun kolinerjik reseptörlere afinitesi yoktur. Risperidon, güçlü bir dopamin D<sub>2</sub> reseptörü antagonisti olarak, şizofrenideki pozitif semptomları düzeltir. Motor aktivitede depresyona ve katalepsi oluşumuna klasik nöroleptiklerden daha az neden olur. Dengeli bir santral serotonin ve dopamin reseptörleri antagonizması, ekstrapiramidal yan etkileri azaltabilir ve tedavinin etkililiğini şizofreninin negatif ve afektif semptomlarına yayabilir.

### Klinik etkinlik

RISPERDAL CONSTA'nın (25 mg ve 50 mg), psikotik bozukluk (şizofreni/şizoafektif bozukluk) belirtilerinin kontrol altına alınmasındaki etkililiği, şizofreni için DSM-IV kriterlerine uyan yetişkin psikotik hastalarda (yatan ve ayakta tedavi gören), 12 haftalık, plasebo kontrollü bir çalışma ile ispatlanmıştır.

Stabil şizofreni hastaları üzerinde yapılan 12 haftalık karşılaştırmalı bir çalışmada, RISPERDAL CONSTA'nın oral tablet formülasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca açık etiketli bir çalışmada, RISPERDAL CONSTA'nın uzun-dönem (50 hafta) güvenlilik ve etkililiği, şizofreni veya şizoafektif bozukluk için DSM-IV kriterlerine uyan stabil psikotik hastalar (yatan ve ayakta tedavi gören) üzerinde değerlendirilmiştir. Bu zaman içerisinde RISPERDAL CONSTA ile etkililik kalıcı olmuştur (Şekil 1).

Şekil 1. Şizofreni hastalarında zaman içinde toplam PANSS skoru ortalaması (LOCF).



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

RISPERDAL CONSTA'dan risperidonun emilimi tamdır.

Tek intramusküler RISPERDAL CONSTA enjeksiyonundan sonra salınım profili şöyledir: Başlangıçta az miktarda risperidon (dozun <1'i) salıverilir ve bunu 3 haftalık bir gecikme süresi izler. Risperidonun asıl salınımı 3. haftadan sonra başlar, 4. haftadan 6. haftaya kadar devam eder ve 7. haftada azalır. Bu nedenle RISPERDAL CONSTA tedavisinin ilk 3 haftası süresince oral antipsikotik desteği sağlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Salınım profili ve doz uygulama rejiminin kombinasyonu (her iki haftada bir intramusküler enjeksiyon), kalıcı terapötik plazma konsantrasyonlarıyla sonuçlanır. Terapötik plazma konsantrasyonları, son RISPERDAL CONSTA enjeksiyonundan 4 ile 6 hafta sonrasına kadar devam eder.

25 ya da 50 mg RISPERDAL CONSTA ile iki haftada bir tekrarlı intramusküler enjeksiyonlardan sonra, aktif antipsikotik fraksiyonun medyan çukur ve doruk konsantrasyonları, sırasıyla 9,9-19,2 ng/ml ve 17,9-45,5 ng/ml arasında dalgalanma gösterir. İki haftada bir 25-50 mg enjekte edilen hastalarda uzun dönemli (12 ay) kullanım sırasında risperidon birikimi gözlenmemiştir.

Yukarıdaki çalışmalar kalçaya intramusküler enjeksiyon ile yapılmıştır. Aynı dozlardaki intramusküler omuz ve kalça enjeksiyonları biyoeşdeğerdir ve böylelikle birbirlerinin yerine kullanılabilir niteliktedirler.

#### Dağılım:

Risperidon hızla dağılır. Dağılım hacmi 1-2 L/kg'dır. Risperidon plazmada albumin ve alfa<sub>1</sub>-asit glikoproteinine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma oranları risperidon için %90, aktif metaboliti 9-hidroksi-risperidon için %77'dir.

#### Biyotransformasyon:

Risperidon, CYP 2D6 aracılığı ile farmakolojik aktivitesi risperidona benzeyen 9-hidroksi-risperidona metabolize olur. Risperidon ve 9-hidroksi-risperidon birlikte aktif antipsikotik fraksiyonu oluşturur. CYP 2D6 genetik polimorfizm göstermektedir. Hızlı CYP2D6 metabolize ediciler risperidonu hızla 9-hidroksi-risperidona dönüştürürken, yavaş CYP 2D6 metabolize edicilerde bu dönüşüm çok daha yavaş gerçekleşir. Hızlı metabolize ediciler, yavaş CYP 2D6 metabolize edicilere kıyasla daha düşük risperidon ve daha yüksek 9-hidroksi-risperidon konsantrasyonlarına sahip olmakla birlikte, risperidon ve 9-hidroksi-risperidon kombinasyonunun (yani, aktif antipsikotik fraksiyon) farmakokinetiği, tek ve çoklu dozlardan sonra, hızlı ve yavaş CYP 2D6 metabolize edicilerde benzer niteliktedir.

Risperidonun başka bir metabolik yolağı N-dealkilasyondur. İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* çalışmalarda, klinikteki kullanım konsantrasyonlarındaki risperidonun, sitokrom P450 izoenzimleriyle (CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 ve CYP 3A5) metabolize edilen ilaçların metabolizmalarını önemli ölçüde inhibe etmediği gösterilmiştir.



### Eliminasyon:

Oral risperidon uygulamasından bir hafta sonra, dozun %70'i idrar ve %14'ü feçes ile itrah edilir. İdrarla itrah edilen dozun %35-45'ini risperidon ve 9-hidroksi-risperidon oluşturur. Geri kalan kısım inaktif metabolitlerdir. Eliminasyon fazı, son RISPERDAL CONSTA enjeksiyonundan yaklaşık 7-8 hafta sonra tamamlanmaktadır.

### Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

İki haftada bir enjekte edilen 25-50 mg doz aralığındaki risperidonun farmakokinetiği doğrusaldır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

Oral risperidon ile yapılan bir tek-doz farmakokinetik çalışmasında, yaşlılarda ortalama olarak %43 daha yüksek aktif antipsikotik fraksiyon plazma konsantrasyonları, %38 daha uzun bir yarı ömür ve aktif antipsikotik fraksiyonun klerensinde %30 azalma görülmüştür.

#### Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde aktif fraksiyonun klerensi, sağlıklı genç yetişkinlerinkinin %48' dir (yaş aralığı 25-35 yaş). Şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde aktif fraksiyonun klerensi, sağlıklı genç yetişkinlerinkinin %31' dir. Aktif fraksiyonun yarılanma ömrü genç yetişkinlerde 16.7 saat, orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda 24.9 saat (yada genç yetişkinlerden yaklaşık 1.5 kat daha uzun) ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda 28.8 saat (genç yetişkinlerden 1.7 kat daha uzun)' dur.

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda risperidonun plazma konsantrasyonları normaldir ancak plazmadaki ortalama serbest risperidon fraksiyonu yaklaşık % 37.1 artmıştır. Bu verilere göre orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan yetişkinlerde, risperidon ve risperidonun aktif fraksiyonunun oral klerensi ve eliminasyon yarı ömrü genç sağlıklı yetişkinlerden anlamlı derecede farklı değildir.

#### Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:

Etkinlik ve güvenliliğin değerlendirildiği Faz-III çalışmalarının hiç birinde değerlendirme vizitleri arasında aktif antipsikotik fraksiyonun plazma konsantrasyonları ile total PANNS

(Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) ve total ESRS (Ekstrapiramidal Semptom Derecelendirme Ölçeği) puanlarındaki değişiklikler arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.

#### Cinsiyet, ırk ve sigara alışkanlığı:

Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, cinsiyet, ırk ya da sigara alışkanlığının risperidon ya da aktif antipsikotik fraksiyonun farmakokinetikleri üzerinde belirgin etki göstermedikleri belirlenmiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçan ve köpeklerde risperidon ile yapılan (sub)kronik toksisite çalışmalarına benzer şekilde, RISPERDAL CONSTA ile tedavinin (12 aya dek intramüsküler enjeksiyon) majör etkileri, risperidonun farmakodinamik aktivitesiyle ilişkili olarak prolaktin-aracılı meme bezi stimülasyonu, erkek ve dişi genital yollarında değişiklikler ve santral sinir sistemi (SSS) etkileridir. Genç sıçanlarla oral risperidon ile yapılan bir toksisite çalışmasında, artan yavru mortalitesi ve fiziksel gelişimde gecikme gözlenmiştir. Oral risperidon tedavisi gören genç köpeklerle yapılan 40 haftalık çalışmada cinsel olgunlaşma gecikmiştir. EAA (Eğri Altı Alan) temelinde, köpeklerde uzun kemik gelişimi, adolesanlarda uygulanan maksimum insan oral dozunun 3,6 katı dozlarda (1,5 mg/gün) etkilenmemiş iken, uzun kemikler ve cinsel olgunlaşma üzerindeki etkiler adolesanlarda uygulanan maksimum insan oral dozunun 15 katı dozlarda gözlenmiştir.

Risperidon sıçan ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Risperidon ile yürütülen sıçan üreme çalışmalarında, anne-babanın çiftleşme davranışları üzerinde ve yavruların doğum ağırlıkları ve hayatta kalmaları üzerinde advers etkiler görülmüştür. Sıçanlarda intrauterin risperidon maruziyeti, yetişkin dönemde kognitif defisitler ile ilişkili bulunmuştur. Başka dopamin antagonistleri gebe hayvanlara uygulandığında, yavruların öğrenme ve motor gelişimleri üzerinde negatif etkilere yol açmıştır.

Erkek ve dişi sıçanlara 12 ve 24 ay boyunca 40 mg/kg/2 hafta dozlarında yapılan RISPERDAL CONSTA uygulaması osteodistrofiye neden olmuştur. Osteodistrofi için sıçanlarda etkili olan doz, mg/m<sup>2</sup> bazında incelendiğinde, önerilen maksimum insan dozunun 8 katı olmuştur ve önerilen maksimum dozda insanlarda beklenen maksimum maruziyetin iki katı bir plazma maruziyeti ile ilişkilidir. 12 ay boyunca 20 mg/kg/2 hafta'ya kadar dozlarda

RISPERDAL CONSTA tedavisi alan köpeklerde osteodistrofi gözlenmemiştir. Bu doz, insanlarda önerilen maksimum dozun 14 katı plazma maruziyeti sağlamaktadır.

Genotoksik potansiyele ilişkin hiç bir bulgu yoktur.

Güçlü bir dopamin D2-antagonistinden bekleneceği gibi, sıçanlar ve fareler üzerinde yürütülen oral karsinojenite çalışmalarında, hipofiz bezi adenomaları (fare), endokrin pankreas adenomaları (sıçan) ve meme bezi adenomalarında (her iki tür) artış görülmüştür.

Wistar (Hannover) sıçanları üzerinde RISPERDAL CONSTA ile (5 ve 40 mg/kg/2 hafta dozlar) yürütülen bir intramüsküler karsinojenite çalışmasında, 40 mg/kg dozda endokrin pankreas, hipofiz bezi ve adrenal medulla tümörleri insidansında artış gözlenirken, 5 ve 40 mg/kg dozlarda ise meme bezi tümörleri gelişmiştir. Oral ve intramüsküler doz uygulamasıyla gözlenen bu tümörler, uzun süreli dopamin D2 antagonizması ve hiperprolaktinemiye bağlı olabilir. Hücre kültürü çalışmaları, insan meme tümörlerindeki hücre büyümesinin prolaktin tarafından uyarılabileceğini göstermektedir. RISPERDAL CONSTA ile tedavi edilen sıçanlardaki adrenal medulla tümörlerinin insidansını artırdığı varsayılan hiperkalsemi ise, her iki doz grubunda da gözlenmiştir. Hiperkalseminin insanlarda feokromasitomaya yol açtığına dair bulgu yoktur.

40 mg/kg/2 hafta dozlarda RISPERDAL CONSTA ile tedavi edilen erkek sıçanlarda, renal tubüler adenomalar ortaya çıkmıştır. Düşük doz grubunda, NaCl %0.9 grubunda ya da mikroküre taşıyıcılı kontrol grubunda renal tümör gözlenmemiştir. RISPERDAL CONSTA ile tedavi edilen erkek Wistar (Hannover) sıçanlarındaki renal tümörlerin mekanizması bilinmemektedir. Oral risperidon ile yapılan karsinojenite çalışmalarında, Wistar (Wiga) sıçanlarda ya da Swiss farelerde tedavi ile ilişkili renal tümör insidansında artış ortaya çıkmamıştır. Türler arasında tümör organ profilleri arasındaki farklılığı ortaya koymak için yapılan çalışmalar, karsinojenite çalışmasında kullanılan Wistar (Hannover) türünün, oral karsinojenite çalışmalarında kullanılan Wistar (Wiga) türüne göre, spontan yaşa bağlı non-neoplastik renal değişiklikler, serum prolaktin artışları ve risperidona bağımlı renal değişiklikler açısından büyük ölçüde farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik olarak RISPERDAL CONSTA tedavisi alan köpeklerde böbrek ile ilgili değişiklikler olduğuna dair veri yoktur.

Osteodistrofinin, prolaktin ile ilişkili tümörlerin ve sıçan türlerine spesifik oldukları varsayılan renal tümörlerin insandaki risk açısından önemi bilinmemektedir.

Yüksek doz RISPERDAL CONSTA uygulamalarından sonra köpekler ve sıçanlarda enjeksiyon bölgesinde lokal irritasyon gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan 24 ay süreli IM karsinojenite çalışmasında, taşıyıcı veya aktif ilaç grubunda enjeksiyon bölgesi tümörlerinde artış gözlenmemiştir.

*In vitro* ve *in vivo* hayvan modellerinde, risperidonun yüksek dozlarda QT aralığında uzamaya neden olabileceği gösterilmiştir; bu uzama hastalarda teorik olarak Torsades de Pointes riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

RISPERDAL CONSTA uzatılmış salımlı enjeksiyonluk süspansiyon için toz

7525 DLJN1 poli-(d,l-laktid-ko-glikolid) polimer

Seyreltici

Polisorbat 20

Karmeloz sodyum 40mPa.s

Disodyum hidrojen fosfat dihidrat

Susuz sitrik asit

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler:**

RISPERDAL CONSTA bölüm 6.6’da sözü edilenlerin dışında herhangi bir ilaç veya sıvı ile karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

### **6.3. Raf ömrü:**

36 ay

Seyreltildikten sonra: Kullanım sırasındaki fiziksel ve kimyasal stabilitesinin 25°C’de 24 saat olduğu kanıtlanmıştır. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürün hemen kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasındaki saklama süresi ve koşulları, kullanıcının sorumluluğundadır ve normal şartlarda çözündürme, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece seyreltildikten sonra 25°C’de 6 saatten fazla saklanmamalıdır.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

2-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.

Işıktan koruyunuz.

25°C üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız.

Eğer buzdolabında saklanamıyorsa, RISPERDAL CONSTA uygulamadan önce en fazla 7 gün süresince 25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır.

Buzdolabında saklanmayan ürünü 25°C üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız.

#### **6.4. Ambalajın niteliği ve içeriği**

##### İğnesiz flakon kullanım aparatı

- RISPERDAL CONSTA uzatılmış salımlı enjeksiyonluk süspansiyon içeren bir flakon
- RISPERDAL CONSTA için seyreltici içeren kullanıma hazır dolu enjektör
- Seyreltme için West Medimop Flakon Adaptörü® (flakon adaptörü olarak ifade edilir)
- İntramusküler enjeksiyon için iki Terumo SurGuard®-3 iğnesi (omuza uygulama için iğne koruyucu aparatı ile birlikte 21G 1-inch UTW (0,8 mm x 25 mm) emniyetli iğne ve kalçaya uygulama için iğne koruyucu aparatı ile birlikte 20G 2-inch TW (0,9 mm x 50 mm) emniyetli iğne)

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **Önemli bilgiler**

---

RISPERDAL CONSTA başarılı bir şekilde uygulanması için bu Kullanma Talimatındaki maddelere sıkı bir şekilde uyulması gereklidir.

### **30 dakika bekleyiniz**

Doz ambalajını buzdolabından çıkararak sulandırma öncesinde en az 30 dakika oda sıcaklığında bekletin.

Başka herhangi bir şekilde ısıtmayınız.

### **Verilen parçaları kullanınız**

Bu doz ambalajındaki bileşenler özel olarak RISPERDAL CONSTA ile birlikte kullanım için tasarlanmıştır. RISPERDAL CONSTA yalnızca doz ambalajında verilen seyrelticide seyreltilmelidir.

Doz ambalajındaki HERHANGİ bir bileşeni **değiştirmeyiniz**.

### **Süspansiyonu sulandırma sonrasında saklamayınız**

Çökelmeyi önlemek için dozu sulandırma sonrasında en kısa süre içerisinde uygulayınız.

### **Uygun dozaj**

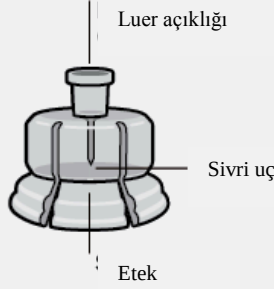
Amaçlanan RISPERDAL CONSTA dozunun verildiğinden emin olmak için flakonun tüm içeriği uygulanmalıdır.

## **TEK KULLANIMLIK CİHAZ**

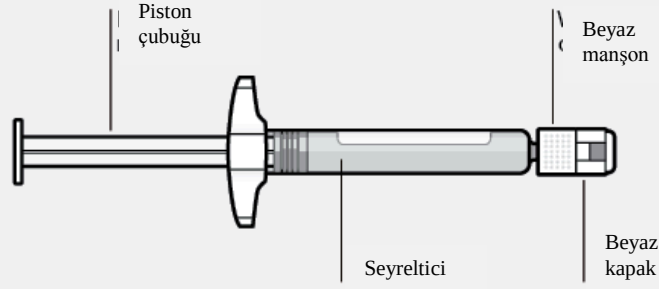
**Tekrar kullanmayınız.** Tıbbi cihazlar amaçlanan şekilde uygulanmak açısından özgün materyal özellikler gerektirir. Bu özellikler yalnızca tek kullanıma yönelik olarak verifiye edilmiştir. Sonraki kullanımına yönelik olarak cihazın tekrar proses edilmesine yönelik herhangi çaba, cihazın bütünlüğünü olumsuz olarak etkileyebilir veya performansta bozulmaya neden olabilir.

## Doz ambalajı içerikleri

### West-Medimop Vial Adapter®



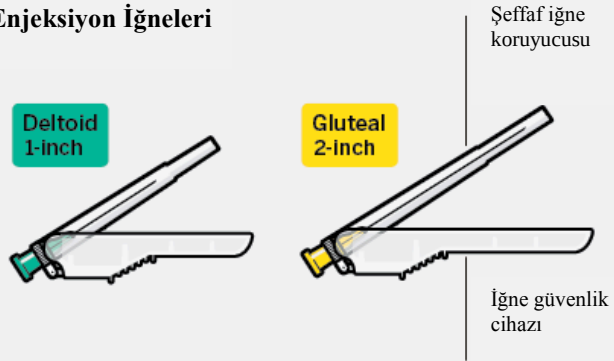
### Kullanıma Hazır Enjektör



### Flakon



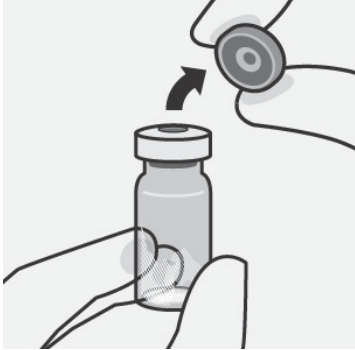
### Terumo SurGuard®-3 Enjeksiyon İğneleri



## Adım 1

## Bileşenler kurulum

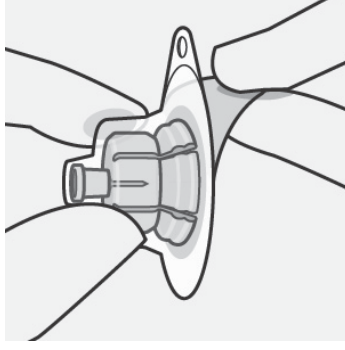
### Flakon adaptörü flakona bağlanır



**Flakonun kapağı çıkarılır**  
Flakonun renkli kapağı çıkarılır.

Gri tıpanın üst kısmı alkollü pamuk ile silinir.  
Açık havada kurumaya bırakılır.

Gri kauçuk tıpa **çıkarılmaz**.



**Flakon adaptörü hazırlanır**  
Steril blister gösterildiği gibi tutulur. Koruyucu kağıt soyularak çıkarılır.

Flakon adaptörü blisterden **çıkarılmaz**.

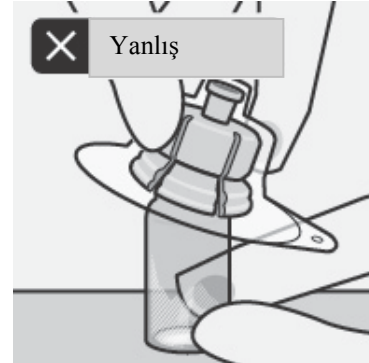
Sivri uca herhangi bir zamanda **dokunulmaz**. Bu, kontaminasyona neden olur.



**Flakon adaptörü flakona bağlanır**

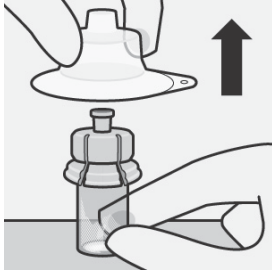
Flakon sert bir yüzeye konur ve altından tutulur. Flakon adaptörü gri kauçuk tıpa üzerinde ortalınır. Flakon adaptörü, yerine sabit bir şekilde oturana kadar flakonun üzerine doğru bastırılır.

Flakon adaptörü açılı olarak yerleştirilmemelidir; aksi takdirde seyreltici flakona transfer üzerinde sızıntı yapabilir.





## Kullanıma hazır enjektör flakon adaptörüne bağlanır



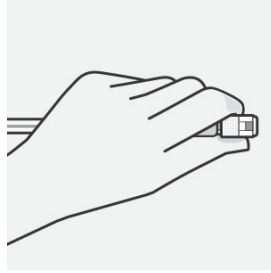
### Steril blister çıkarılır

Flakon adaptörü yalnızca beyaz kapak kullanıma hazır enjektörden çıkarılmaya hazır olduğunda steril blisterden çıkarılır

Flakon sızıntıyı önlemek için dik konumda tutulur. Flakonun alt kısmı tutulur ve çıkarmak için steril blister çekilir.

### Çalkalanmaz.

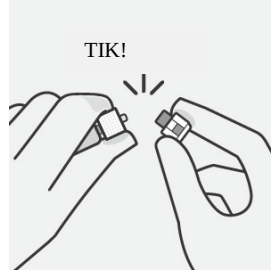
Flakon adaptörünün üzerindeki açık luer açıklığına **dokunulmaz**. Bu, kontaminasyona neden olur.



### Uygun şekilde kavranır

Enjektörün ucundaki beyaz manşondan tutulur.

Enjektör kurulum sırasında cam silindirden **tutulmaz**.

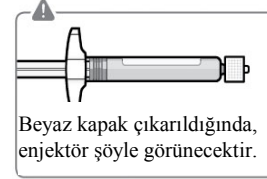


### Kapak çıkarılır

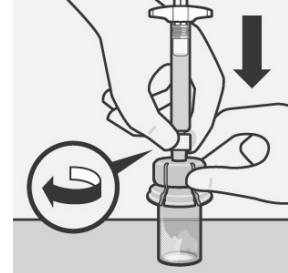
Beyaz manşon tutularak beyaz kapak çekilir.

Beyaz kapak **döndürülmez** veya kesilmez.

Enjektör ucuna **dokunulmaz**. Bu, kontaminasyona neden olacaktır.



Kırılmış kapak atılabilir.



### Enjektör flakon adaptörüne bağlanır

Flakon adaptörü sabit kalması için etekten tutulur.

Enjektör, beyaz manşondan tutulur, ardından ucu, flakon adaptörünün luer açıklığına takılır.

Cam enjektör silindiri **tutulmaz**. Bu, beyaz manşonun gevşemesine veya çıkmasına neden olur.

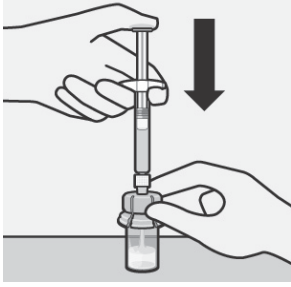
Enjektör flakon adaptörüne sert bir saat yönünde dönüş hareketi ile tam oturana kadar takılır.

Fazla **sıkılmaz**.

Fazla sıkılma enjektör ucunun kırılmasına neden olabilir.

## Adım 2

## Mikroküreler sulandırılır



### Seyreltici enjekte edilir

Tam miktarda seyreltici enjektörden flakona enjekte edilir.

Flakon içeriği şu anda basınç altında olacaktır. **Piston çubuğu** başparmakla tutulmaya devam edilir

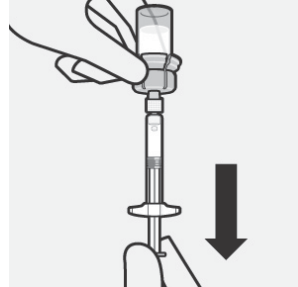


### Mikroküreler seyrelticide askıya alınır

Piston çubuğu tutularak, gösterildiği gibi en az 10 saniye şiddetli bir şekilde çalkalanır.

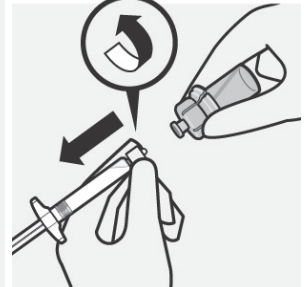
Süspansiyon kontrol edilir. Uygun şekilde karıştırıldığında, süspansiyon tek düze, yoğun ve süt benzeri bir renkte görülür. Mikroküreler sıvıda görünür olacaktır.

Süspansiyonun çökelmemesi için derhal sonraki adıma geçilir.



### Süspansiyon enjektöre aktarılır

Flakon tamamen ters çevrilir. Tüm içeriği flakondan enjektöre çekmek için piston çubuğu yavaşça aşağı doğru çekilir.



### Flakon adaptörü çıkarılır

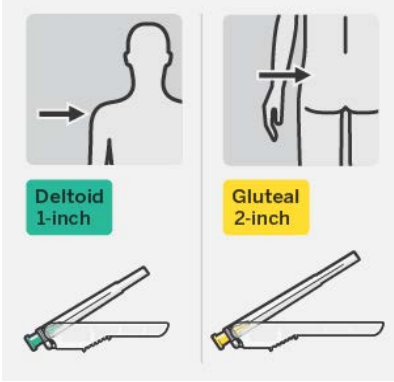
Beyaz manşon enjektör üzerinde tutulur ve flakon adaptöründen sökülür.

Flakon etiketi bölümü delikli yerden yırtılır. Çıkarılmış etiket tanıma amaçlarına yönelik olarak enjektöre uygulanır.

Flakon ve flakon adaptörü uygun şekilde atılır.

### Adım 3

### İğne takılır



#### Uygun iğne seçilir

Enjeksiyon konumuna dayanarak uygun iğne seçilir (gluteal veya deltoid)

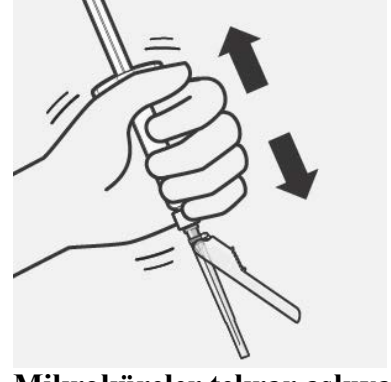


#### İğne takılır

Blister kesesi kısmen soyulur ve iğnenin alt kısmını gösterildiği gibi tutmak için kullanılır

Enjektördeki beyaz manşonu tutarak, enjektör sert bir saat yönünde dönme hareketiyle tam oturana kadar iğne luer bağlantısına takılır.

İğne luer açıklığına **dokunulmaz.** Bu, kontaminasyona neden olur.



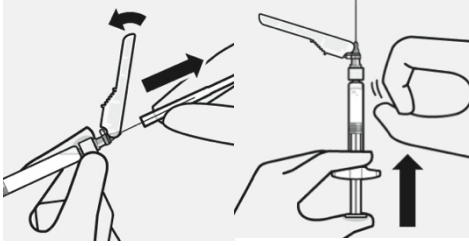
#### Mikroküreler tekrar askıya alınır

Blister kesesi tamamen çıkarılır.

Enjeksiyondan hemen önce, çökelme meydana gelmiş olabileceğinden enjektör sert bir şekilde tekrar çalkalanır.

#### Adım 4

#### Doz enjekte edilir



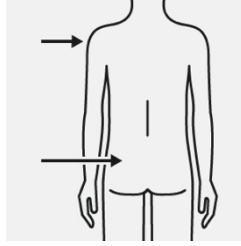
##### Şeffaf iğne koruyucu çıkarılır

İğne güvenlik cihazı gösterildiği gibi enjektörden geriye doğru çıkarılır. Ardından enjektör üzerindeki beyaz manşon tutularak şeffaf iğne koruyucu dikkatli bir şekilde düz olarak çekilir.

Luer bağlantısı gevşeyebileceğinden şeffaf iğne koruyucusu döndürülmez.

##### Hava baloncukları çıkarılır

İğne dik konumda tutulur ve hava baloncuklarının üste çıkması için hafifçe vurulur. Havayı uzaklaştırmak için yavaşça ve dikkatli bir şekilde piston çubuğu yukarı doğru itilir.

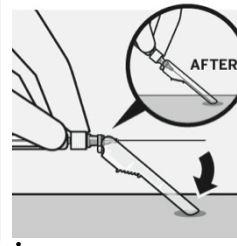


##### Enjekte edilir

Enjektörün tüm içeriği intramusküler olarak (IM) hastanın gluteal veya deltoid kasına derhal enjekte edilir.

Gluteal enjeksiyon, gluteal alanın üst dış çeyreğine yapılmalıdır.

##### İntravenöz olarak uygulanmaz.



##### İğne güvenlik cihazına sabitlenir.

Bir eli kullanarak, iğne güvenlik cihazı, 45 derecelik açı ile sert ve düz bir yüzey üzerinde takılır. İğne güvenlik cihazına tamamen takılana kadar sert, hızlı bir hareketle bastırılır

##### İğne batma yaralanmaları önlenir:

##### İki el kullanılmaz

İğne güvenlik cihazı kasten çıkarılmaz veya yanlış kullanılmaz.

İğnenin bükülmesi veya zarar görmesi durumunda iğne düz hale getirilmez veya güvenlik cihazı takılmaz.



##### İğneler uygun şekilde bertaraf edilir

İğne güvenlik cihazının tamamen takıldığından emin olmak için kontrol edilir. Onaylı sharps konteynerine atılır.

Ayrıca doz ambalajında verilen kullanılmamış iğne de atılır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak  
Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

## 8. RUHSAT NUMARASI

15.01.2004-115/42

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.01.2004

Son yenileme tarihi: 31.11.2010

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ