

ТЕРМІНОВО: ПОВІДОМЛЕННЯ З БЕЗПЕКИ

ОНОВЛЕННЯ ВАЖЛИВОЇ ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО ПРЕПАРАТУ

Препарат: Рисполепт Конста™ (рісперидон) порошок для приготування суспензії пролонгованої дії для внутрішньом'язових ін'єкцій

Лютій 2012 року

Шановний працівник сфери охорони здоров'я!

Це звернення є важливим оновленням інформації з безпеки, наданої у травні 2010 року стосовно від'єднання голки від шприця. Також ми звертаємо вашу увагу на важливі зміни у Інструкції для медичного застосування Рисполепт Конста™ (рісперидону) порошку для приготування суспензії пролонгованої дії для внутрішньом'язових ін'єкцій.

Опис проблеми

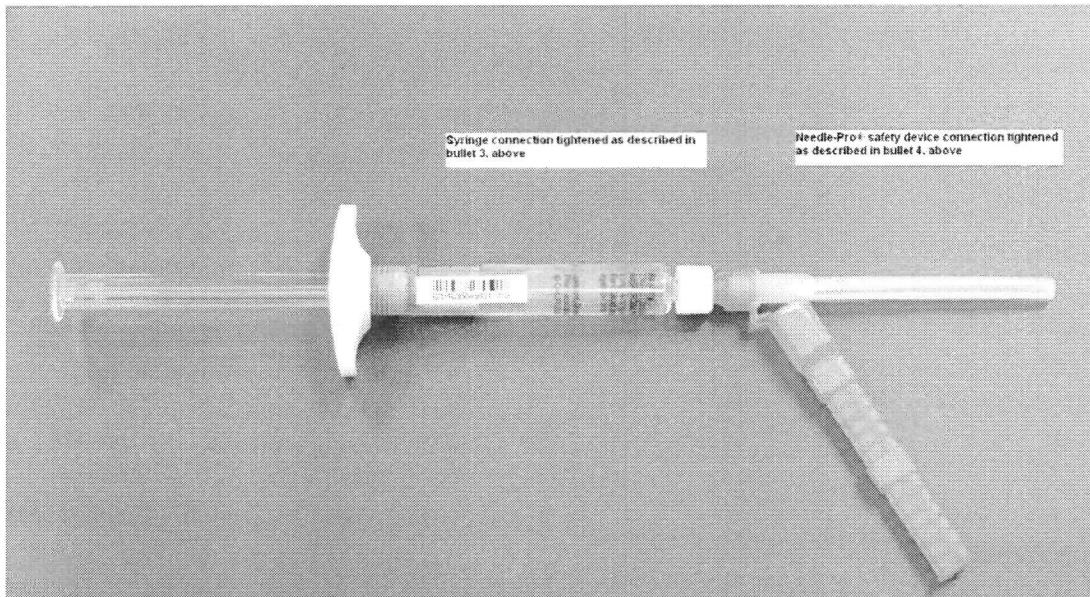
З часу оновлення «Важливої інформації з препарату» у травні 2010 року, компанія Janssen продовжує отримувати повідомлення про від'єднання голок протягом застосування препарату Рисполепт Конста™. Ці повідомлення включають інформацію про від'єднання голок від помаранчевого безпечного пристрою Needle-Pro®, при проведенні ін'єкцій в дельтовидний та сідничний м'язи. Від'єднання трапляється перед ін'єкцією, протягом неї та після ін'єкції. Ці повідомлення також включають повідомлення про травмування медичного персоналу забрудненими голками. Уколи голками асоціюються з хворобами, які можуть спричинити серйозне ураження чи смерть. На сьогодні, компанія Janssen не отримала жодного підтвердженої повідомлення щодо передачі хвороби з причини від'єднання голки.

Рекомендації

Застосування Рисполепт Конста™ вимагає суворого послідовного дотримання інструкції для застосування. Зверніть увагу, що нещодавні зміни виділені **жирним шрифтом**. Дотримання інструкції для застосування голок, які подані нижче, допоможе зменшити ризик від'єднання голки. Причини від'єднання голки – багатофакторні. У той же час, суворе дотримання інструкції для застосування допоможе зменшити ризик від'єднання голки та травмування голкою, проте не може повністю усунути потенційний ризик від'єднання голки.

- **Застосування Рисполепт Конста™ вимагає суворого послідовного дотримання інструкції для застосування з метою усунення труднощів при використанні набору.**
- Попередньо заповнений шприц має білий наконечник, який складається з двох частин: білого кільца та гладенького білого ковпачка. Щоб відкрити шприц, відломіть гладенький білий ковпачок, тримаючи шприц за кільце (**НЕ КРУТИТЬ ТА НЕ ВІДРІЗАЙТЕ БІЛИЙ КОВПАЧОК**). Зніміть білий ковпачок разом з гумовим наконечником всередині.
- Протягом цих кроків тримайте шприц лише за біле кільце, розташоване на кінці шприца. Тримання за біле кільце допоможе попередити його від'єднання та забезпечити гарне з'єднання зі шприцом. Будьте обережними, щоб не передавати компоненти під час їх з'єднання. Це може привести до послаблення їх з'єднання зі шприцом.
- Продовжуючи тримати шприц за біле кільце, візьміться за прозорий ковпачок голки та міцно посадіть голку на помаранчевий безголковий пристрій Needle-Pro® з поштовхом та поворотом за часовою стрілкою. **Встановлення голки – це важливий крок, щоб забезпечити гарне з'єднання голки з помаранчевим пристроєм Needle-Pro®.**
- Тримаючи шприц за біле кільце, зніміть прозорий ковпачок з голки. **НЕ ПОВЕРТАЙТЕ ковпачок, оскільки може послабитися з'єднання канюлі Люєра зі шприцом.**

На фотографії зображені з'єднання, описані вище.



Рисполепт Конста™ - атиповий антипсихотичний лікарський засіб, який призначається для лікування шизофренії при монотерапії або у складі комплексної терапії з літієм або вальпроатом для лікування біполярного розладу I типу. Лікарі повинні оцінити всі можливі ризики та потенційну користь від застосування цього лікарського засобу у кожному індивідуальному випадку. Компанія Janssen зобов'язується підтримувати безпечне застосування своїх препаратів працівниками сфери охорони здоров'я.

Додаткова інформація

Будь-ласка, зверніться до повної Інструкції для застосування, включеної до цього листа. Якщо у вас виникнуть запитання стосовно поданої інформації, зв'яжіться з медичним відділом компанії Janssen за телефоном (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Важлива інформація з безпеки Рисполепт Конста™ (рисперидон)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: Підвищена смертність у пацієнтів похилого віку з психозами на фоні деменції

Пацієнти літнього віку з психозами на фоні деменції, які лікуються атиповими антипсихотичними ліками, мають підвищений рівень смертності. Аналіз даних 17 плацебо-контрольованих досліджень (тривалістю 10 тижнів), переважно у пацієнтів, які застосовували атипові антипсихотичні ліки, виявив, що ризик смертності у 1,6-1,7 рази був вищий у цих пацієнтів, ніж у тих, які лікувалися плацебо. Протягом типового 10-тижневого контролльованого дослідження, частота випадків смерті становила 4,5% у групі, яка застосовувала антипсихотичні препарати порівняно з 2,6% у групі плацебо.Хоча причини смерті були різними, більшість смертей були або серцево-судинного (такі як, зупинка серця, раптова смерть) або інфекційного (такі як, пневмонія) походження. Дані обсерваційних досліджень показали, що лікування традиційними антипсихотичними препаратами також спричиняє більший ризик смерті. Межі, до яких можна асоціювати підвищений ризик смертності з застосуванням антипсихотичних препаратів, на відміну від характеристик пацієнтів, нечіткі. Рисполепт Конста™ не затверджений для лікування пацієнтів з психозами на фоні деменції.

Протипоказання: Рисполепт Конста™ протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до компонентів препарату.

Цереброваскулярні побічні реакції: про цереброваскулярні побічні реакції (напр., інсульт, транзиторні ішемічні атаки), включаючи ті, що були з летальними наслідками, повідомлялося під час плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів з психозами на фоні деменції, які приймали рисперидон перорально. Частота виникнення таких побічних реакцій була значно вищою за таку у групі плацебо. Рисполепт Конста™ не затверджений для лікування пацієнтів з психозами на фоні деменції.

Злюкісний нейролептичний синдром (ЗНС): про ЗНС, комплекс симптомів з потенційно фатальними наслідками, повідомлялося під час застосування антипсихотичних препаратів. Клінічні прояви включають м'язову ригідність, гарячку, порушення свідомості та нестабільність автономної нервової системи. У разі розвитку цих явищ слід негайно відмінити антипсихотичні препарати та інші лікарські засоби, не важливі для поточної терапії, розпочати інтенсивну симптоматичну терапію та ретельний медичний моніторинг, а також лікування інших одночасних серйозних медичних проблем.

Пізня дискінезія: пізня дискінезія – синдром потенційно незворотних, мимовільних дискінетичних рухів, що можуть розвинутися у пацієнтів, які застосовують антипсихотичні препарати. Ризик розвитку пізньої дискінезії та ймовірність того, що дискінетичні рухи стануть незворотними, збільшуються з тривалістю застосування та загальною кумулятивною дозою, але можуть також розвинутися через малий проміжок застосування низьких доз препарату. Пацієнти жіночої статі похилого віку мають підвищений ризик виникнення пізньої дискінезії, хоча передбачити, у яких пацієнтів виникне синдром, неможливо. Призначення лікарського засобу має узгоджуватися з потребою мінімізувати ризик виникнення пізньої дискінезії. Якщо це клінічно виправдано, слід відмінити препарат. Синдром може зникнути частково або повністю при відміні антипсихотичних препаратів.

Метаболічні порушення: Застосування атипових антипсихотичних ліків було асоційоване з порушеннями метаболізму, які можуть збільшувати ризик виникнення серцево-судинних/цереброваскулярних небажаних реакцій. Ці порушення метаболізму включають гіперглікемію, дисліпідемію та збільшення маси тіла. У той час як всі лікарські засоби цього класу викликають метаболічні порушення, у кожного окремого препарату є свій профіль ризику.

Гіперглікемія та цукровий діабет: повідомлялося про випадки гіперглікемії та цукрового діабету, іноді асоційовані з кето ацидозом, гіперосмолярною комою чи смертю у пацієнтів, які застосовували атипові антипсихотики, включно з Рисполепт Конста™. Пацієнти, які розпочинають лікування атиповими антипсихотиками та у яких є цукровий діабет або

підвищений ризик цукрового діабету, повинні перевірити рівень глюкози в крові натщесерце перед початком лікування та протягом лікування. Пацієнти, у яких розвиваються симптоми гіперглікемії, також повинні перевірити рівень глюкози в крові натщесерце. Слід проводити моніторинг пацієнтів, які лікуються атиповими антипсихотичними ліками, на предмет виникнення симптомів гіперглікемії. Слід контролювати рівень глюкози у пацієнтів з діабетом або підвищеним ризиком виникнення діабету. У деяких пацієнтів слід продовжити проти діабетичне лікування за винятком відміни підозрюваного препарату.

Дисліпідемія: У пацієнтів, які лікувалися атиповими антипсихотичними препаратами, спостерігалися небажані зміни.

Збільшення маси тіла: При застосуванні атипових антипсихотиків спостерігалося збільшення маси тіла. Слід спостерігати за вагою протягом лікування.

Гіперпролактинемія: Так як і інші лікарські засоби, які протидіють дофаміновим D₂ рецепторам, рисперидон підвищує рівень пролактину в крові і це підвищення персистує протягом тривалого застосування. Рисперидон асоційований з сильнішим підвищенням рівня пролактину, ніж інші антипсихотичні препарати.

Ортостатична гіпотензія та синкопе: Рисполепт Конста™ може спровокувати ортостатичну гіпотензію, асоційовану з запамороченням, тахікардією та, у деяких пацієнтів, синкопе, особливо в початковий період підбору дози. Рисполепт Конста™ слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з відомими серцево-судинними хворобами (напр., серцева недостатність, інфаркт міокарда або ішемія в анамнезі, відхилення провідності серцевого м'яза), цереброваскулярними розладами чи станами, що підвищують ризик артеріальної гіпертензії (напр., гіпогідратація, гіповолемія), а також у пацієнтів похилого віку з порушеннями функції нирок або печінки. У цих категорій пацієнтів слід проводити ретельний моніторинг.

Про випадки лейкопенії, нейтропенії та агранулоцитозу повідомлялося під час застосування антипсихотиків, включно з Рисполепт Конста™. Пацієнтам, у яких в анамнезі наявні клінічно значущі зниження кількості лейкоцитів або лейкопенія/нейтропенія слід регулярно здавати кров для підрахунку кров'яних клітин протягом перших місяців лікування. При перших проявах клінічно значущого зниження лейкоцитів за відсутності інших причин, слід розглянути переривання терапії Рисполепт Конста™. Пацієнтів з клінічно значимою нейтропенією слід ретельно оглядати на предмет виявлення підвищення температури та інших симптомів інфекції та лікувати відповідно, якщо такі симптоми виникнуть. Пацієнтам з тяжкою нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофілів <1000/мм³) слід припинити терапію Рисполепт Конста™.

Вплив на когнітивну та рухову недостатність: У багаточисленних дослідженнях повідомлялося про сонливість, що виникала у пацієнтів, які застосовували Рисполепт Конста™. Оскільки Рисполепт Конста™ має потенціал впливати на здоровий глузд, мислення чи моторику, пацієнтів слід попередити не керувати складними механізмами, включно з автотранспортом, поки вони не впевняться, що Рисполепт Конста™ не чинить на них побічної дії.

Судоми: Рисполепт Конста™ слід з обережністю застосовувати пацієнтам з судомами в анамнезі.

Дисфагія: з застосуванням антипсихотичних ліків асоційовані дискінезія стравоходу та аспірація. Аспіраційна пневмонія – часта причина захворюваності та смертності пацієнтів з Альцгеймерівською деменцією. Слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з ризиком виникнення аспіраційної пневмонії.

Повідомлялося про випадки **приапізму**. Тяжкі випадки приапізму вимагають хірургічного втручання.

Повідомлялося про випадки **тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП)**.

Застосування: Лише для внутрішньом'язових ін'єкцій. Слід бути обережними, щоб уникнути ненавмисного попадання в судину.

Суїцид: Спроби суїциду властиві хворим на шизофренію та біполярні розлади. Ретельне спостереження за пацієнтами повинне супроводжувати терапію лікарськими засобами.

Повідомлялося про **збільшену чутливість** у пацієнтів з **хворобою Паркінсона** чи **деменцією** з тільцями Леві. Прояви схожі на ЗНС.

Застосуйте Рисполепт Конста™ з обережністю у пацієнтів зі станами, що можуть впливати на метаболізм або гемодинамічні реакції (напр., недавній інфаркт міокарда або нестабільну хворобу серця).

Часті побічні реакції Рисполепт Конста™: найбільш частими побічними реакціями, що спостерігалися у клінічних дослідженнях пацієнтів з шизофренією ($\geq 5\%$) були головний біль, запаморочення, акатізія, слабкість, запор, диспепсія, седація, збільшення маси тіла, біль у кінцівках, сухість у роті. Найбільш частими побічними реакціями, що спостерігалися у клінічних дослідженнях пацієнтів з біполярними розладами були збільшення маси тіла (5% у дослідженні препарату як монотерапії), тремор та паркінсонізм ($\geq 10\%$ у дослідженні препарату як допоміжної терапії).



URGENT: SAFETY NOTIFICATION

IMPORTANT PRODUCT INFORMATION UPDATE

Affected Product: RISPERDAL® CONSTA® (risperidone) Long-Acting Injection

February 2012

Dear Healthcare Provider:

This letter is an important product safety update to our Dear Healthcare Provider Letter of May 2010 regarding needle detachments. In addition, we are alerting you to important changes in the Instructions for Use in the Prescribing Information for RISPERDAL® CONSTA® (risperidone) Long-Acting Injection.

Description of Issue

Since our May 2010 "Important Product Information" update, Janssen continues to receive reports of needle detachment during the use of RISPERDAL® CONSTA® injection. Reports include detachment of the needle from the orange Needle-Pro® safety device of both gluteal and deltoid needles. Detachments have occurred prior to, during and after injection. These include reports in which clinicians have experienced needle stick injuries from contaminated needles. Needle sticks can be associated with transmissible diseases that may result in serious injury or death. To date, Janssen has not received any confirmed reports of disease transmission due to detachments.

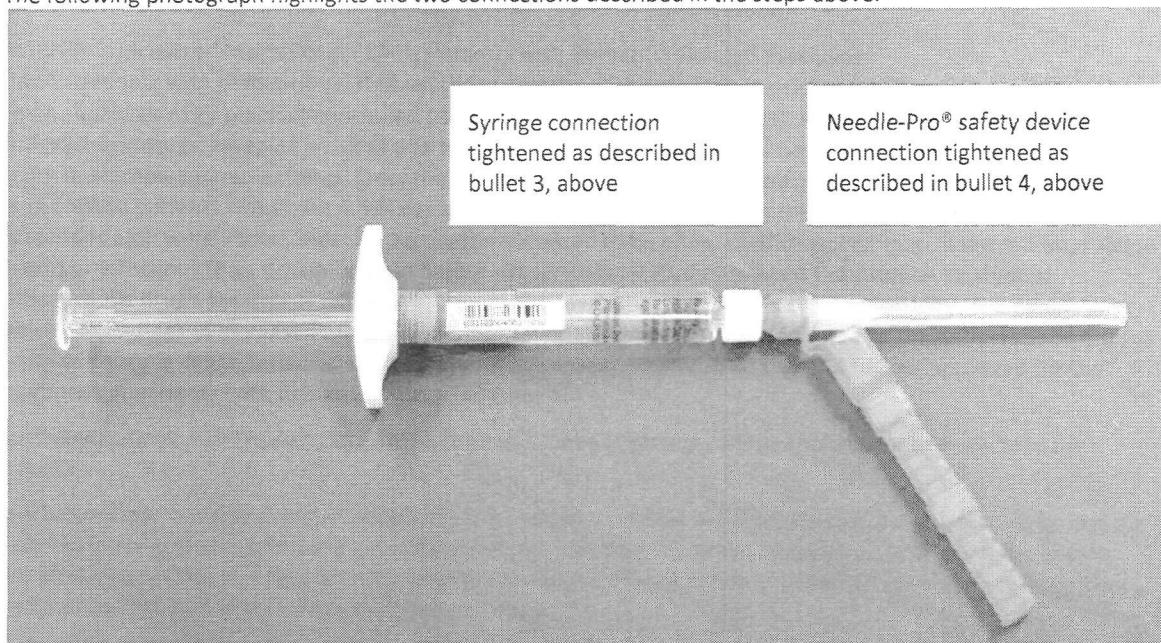
Recommendation

RISPERDAL® CONSTA® administration requires close attention to the step-by-step 'Instructions for Use' in Section 2.8 of the U.S. Prescribing Information. Note that recent changes are shown in **boldface type**. Adhering to the needle assembly directions described below may help mitigate the risk of needle detachments. The cause of the detachments is multifactorial. While close adherence to the revised Instructions for Use will help mitigate needle detachment and needle stick injury, it will not completely eliminate the potential risk for needle detachment.

- **RISPERDAL® CONSTA® requires close attention to the step-by-step 'Instructions for Use' to help avoid difficulties in use of the kit.**
- The prefilled syringe has a white tip consisting of 2 parts: a white collar and a smooth white cap. To open the syringe, hold the syringe by the white collar and snap off the smooth white cap (DO NOT TWIST OR CUT OFF THE WHITE CAP). Remove the white cap together with the rubber tip cap inside.
- For all syringe assembly steps, hold the syringe only by the white collar located at the tip of the syringe. **Holding the white collar will help to prevent the white collar from getting detached and ensure a good connection to the syringe.** Be careful to not over tighten components when assembling. Over tightening connections may cause syringe component parts to loosen from the syringe body.
- While continuing to hold the white collar of the syringe, grasp the transparent needle sheath and seat the needle firmly on the orange Needle-Pro® safety device with a push and a clockwise twist. **Seating the needle is an important step to secure the connection between the needle and the orange Needle-Pro® safety device.**
- While holding the white collar of the syringe, pull the transparent needle sheath straight away from the needle. DO NOT TWIST the sheath as the luer connections may be loosened.



The following photograph highlights the two connections described in the steps above.



RISPERDAL® CONSTA® is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia and as monotherapy or as adjunctive therapy to lithium or valproate for the maintenance treatment of Bipolar I Disorder. As always, clinicians should weigh the benefits and risks associated with the use of this product on a case-by-case basis. Janssen is committed to supporting the safe use of our products by healthcare providers.

Additional Information

Please refer to the complete Instructions for Use included with this letter. If you have any questions regarding this information, please contact Janssen® at 1-800-JANSSEN (526-7736), 9AM-5PM, Monday through Friday, EST.

Please see the Important Safety Information, including the Boxed Warning, on the reverse side of this letter. For more information about RISPERDAL® CONSTA®, please see the accompanying full Prescribing Information. As always, we request that serious adverse events be reported to Janssen at 1-800-JANSSEN (526-7736) or to the FDA MedWatch program by phone (1-800-FDA-0188), by fax (1-800-FDA-0178), or submit on-line at www.fda.gov/medwatch.

Sincerely,

Joseph Hulihan, MD
Vice President, Medical Affairs
Janssen Scientific Affairs, LLC



IMPORTANT SAFETY INFORMATION FOR RISPERDAL® CONSTA® (risperidone)

WARNING: Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in the drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. RISPERDAL® CONSTA® is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.

Contraindications: RISPERDAL® CONSTA® is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the product.

Cerebrovascular Adverse Events (CAEs): CAEs (e.g., stroke, transient ischemia attacks), including fatalities, were reported in placebo-controlled trials in elderly patients with dementia-related psychosis taking oral risperidone. The incidence of CAEs was significantly higher than with placebo. RISPERDAL® CONSTA® is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): NMS, a potentially fatal symptom complex, has been reported with the use of antipsychotic medications. Clinical manifestations include muscle rigidity, fever, altered mental status, and evidence of autonomic instability (see full Prescribing Information). Management should include immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy, intensive symptomatic treatment and close medical monitoring, and treatment of any concomitant serious medical problems.

Tardive Dyskinesia (TD): TD is a syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements that may develop in patients treated with antipsychotic medications. The risk of developing TD and the likelihood that dyskinetic movements will become irreversible are believed to increase with duration of treatment and total cumulative dose, but can develop after relatively brief treatment at low doses. Elderly women patients appeared to be at increased risk for TD, although it is impossible to predict which patients will develop the syndrome. Prescribing should be consistent with the need to minimize the risk of TD (see full Prescribing Information). Discontinue drug if clinically appropriate. The syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn.

Metabolic Changes: Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain. While all of the drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: Hyperglycemia and diabetes mellitus, some cases extreme and associated with ketoacidosis, hyperosmolar coma or death have been reported in patients treated with atypical antipsychotics (APS), including RISPERDAL® CONSTA®. Patients starting treatment with APS who have or are at risk for diabetes mellitus should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of and during treatment. Patients who develop symptoms of hyperglycemia should also undergo fasting blood glucose testing. All patients treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia. Monitor glucose regularly in patients with diabetes or at risk for diabetes. Some patients require continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

Dyslipidemia: Undesirable alterations have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

Weight Gain: Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.



Hyperprolactinemia: As with other drugs that antagonize dopamine D₂ receptors, risperidone elevates prolactin levels and the elevation persists during chronic administration. Risperidone is associated with higher levels of prolactin elevation than other antipsychotic agents.

Orthostatic Hypotension and Syncope: RISPERDAL® CONSTA® may induce orthostatic hypotension associated with dizziness, tachycardia, and in some patients, syncope, especially during the initial dose-titration period. RISPERDAL® CONSTA® should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, history of MI or ischemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease or conditions that would predispose patients to hypotension (e.g., dehydration, hypovolemia) and additionally elderly patients with renal or hepatic impairment. Monitoring should be considered in patients for whom this may be of concern.

Leukopenia, Neutropenia and Agranulocytosis have been reported with antipsychotics, including RISPERDAL® CONSTA®. Patients with a history of clinically significant low white blood cell count (WBC) or drug-induced leukopenia/neutropenia should have frequent complete blood cell counts during the first few months of therapy. At the first sign of a clinically significant decline in WBC, and in the absence of other causative factors, discontinuation of RISPERDAL® CONSTA® should be considered. Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm³) should discontinue RISPERDAL® CONSTA® and have their WBC followed until recovery.

Potential for Cognitive and Motor Impairment: Somnolence was reported in multiple trials in subjects treated with RISPERDAL® CONSTA®. Since RISPERDAL® CONSTA® has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including motor vehicles, until they are reasonably certain that RISPERDAL® CONSTA® does not adversely affect them.

Seizures: RISPERDAL® CONSTA® should be used cautiously in patients with a history of seizures.

Dysphagia: Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in patients with advanced Alzheimer's dementia. Use cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

Priapism has been reported. Severe priapism may require surgical intervention.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported.

Administration: For intramuscular injection only. Care should be taken to avoid inadvertent injection into a blood vessel.

Suicide: The possibility of suicide attempt is inherent in schizophrenia or bipolar disorder. Close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy.

Increased sensitivity in patients with Parkinson's disease or those with dementia with Lewy bodies has been reported. Manifestations and features are consistent with NMS.

Use RISPERDAL® CONSTA® with caution in patients with conditions and medical conditions that could affect metabolism or hemodynamic responses (e.g., recent myocardial infarction or unstable cardiac disease).

Commonly Observed Adverse Reactions for RISPERDAL® CONSTA®: The most common adverse reactions in clinical trials in patients with schizophrenia ($\geq 5\%$) were headache, Parkinsonism, dizziness, akathisia, fatigue, constipation, dyspepsia, sedation, weight increase, pain in extremities, and dry mouth. The most common adverse reactions in clinical trials in patients with bipolar disorder were weight increased (5% in monotherapy trial) and tremor and Parkinsonism ($\geq 10\%$ in adjunctive therapy trial).