

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РОНИДАЛ 2 mg филмирани таблетки  
RONYDAL 2 mg film coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg респеридон (*respiridone*).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка от 2 mg съдържа 118 mg лактоза и др.  
За пълния списък на помощните вещества. вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

РОНИДАЛ 2 mg филмирани таблетки, с оранжев цвят, с форма на капсула, двойно изпъкнали, с вдлъбнато релефно означение от едната страна буква "А", а от другата страна "52", със средна линия между "5" и "2".

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

РОНИДАЛ е показан за лечение на шизофрения.

РОНИДАЛ е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство.

РОНИДАЛ е показан за краткосрочно лечение (до 6 седмици) на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер, които са нечувствителни към нефармакологичните подходи и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните.

РОНИДАЛ е показан за краткосрочно симптоматично лечение (до 6 седмици) на персистираща поведенческа агресия при деца на възраст над 5 години и при юноши с диагноза съгласно критериите на DSM-IV, при които тежестта на агресивното или друго деструктивно поведение изисква фармакологично лечение. Фармакологичното лечение трябва да бъде неразделна част от по-широка програма за лечение, включваща психо-социална и образователна интервенция. Това е препоръчително, ако респеридон се предписва от специалист по детска неврология, детско-юношески психиатър или от лекари, добре запознати с лечението на поведенческо разстройство при деца и юноши.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Шизофрения

##### *Възрастни*

РОНИДАЛ може да се дава веднъж или два пъти дневно.  
Пациентите трябва да започват с 2 mg респеридон на ден. Дозата може да бъде повишена на втория ден на 4 mg. В последствие дозата може да остане непроменена или да се индивидуализира по-нататък, ако е необходимо. Повечето пациенти се чувстват добре при дневна доза между 4 и 6 mg. При някои пациенти може да е подходящо коригиране на дозата в продължение на по-дълъг период, както и по-ниска начална и поддържаща доза.  
Дозите над 10 mg дневно не са показали по-добър ефект от по-ниските дози и може да причинят по-честа поява на екстрапирамидна симптоматика. Безопасността на дози, по-големи

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ... <u>20110321</u> .....
Разрешение № ... <u>20021 / 06.11.2012</u> .....
Одобрение № ..... / .....



от 16 mg дневно, не е подлагана на оценка, и следователно те не се препоръчват.  
*Хора в старческа възраст*

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти на ден. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с увеличение от 0,5 mg два пъти на ден до 1 или 2 mg два пъти на ден.

#### *Деца и юноши*

Не се препоръчва употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с шизофрения поради недостатъчно данни за ефикасност.

#### Манийни епизоди при биполярни разстройства

##### *Възрастни*

РОНИДАЛ трябва да се дава веднъж дневно, като се започне с 2 mg рисперидон. Коригиране на дозата, ако има показания за това, трябва да се прави на интервали, не по-малки от 24 часа, и то с увеличаване на дозата от 1 mg дневно. Рисперидон се прилага при гъвкаво дозиране в интервал от 1 до 6 mg дневно до оптимизиране на нивото на ефикасност и толерантност при всеки пациент. Дневна доза над 6 mg рисперидон не е изследвана при пациенти с манийни епизоди.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с РОНИДАЛ трябва непрекъснато да се оценява и обосновава.

##### *Хора в старческа възраст*

Препоръчва се начална доза от 0,5 mg два пъти дневно. Тази доза се преценява индивидуално при увеличение с 0,5 mg два пъти дневно до 1 или 2 mg два пъти дневно. Тъй като клиничният опит при хора в старческа възраст е ограничен, употребата трябва да е внимателна.

##### *Деца и юноши*

Не се препоръчва употребата на рисперидон при деца и юноши под 18-годишна възраст с биполярна мания поради недостатъчно данни за ефикасност.

#### Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер

Препоръчва се начална доза от 0,25 mg два пъти дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg два пъти дневно, но не по-често от всеки от всеки втори ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg два пъти дневно за повечето пациенти. Някои пациенти, обаче, може да се чувстват добре от доза до 1 mg два пъти дневно. При пациенти с персистираща агресия при деменция на Алцхаймер РОНИДАЛ не се прилага повече от 6 седмици. По време на лечението пациентите трябва да се подлагат често и редовно на оценка и отново да се преценява необходимостта от продължаване на лечението.

#### Поведенчески разстройства

##### *Деца и юноши от 5 до 18-годишна възраст*

За пациенти с тегло >50 kg се препоръчва първоначална доза 0,5 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,5 mg веднъж дневно не по-често от интервали през един ден, ако е необходимо. За повечето пациенти оптималната дозировка е 1 mg веднъж дневно. Някои пациенти обаче, може да се чувстват добре от 0,5 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 1,5 mg веднъж дневно. За пациенти с тегло <50 kg се препоръчва първоначална дозировка от 0,25 mg веднъж дневно. Тази дозировка може да бъде индивидуално коригирана с повишение от 0,25 mg веднъж дневно не по-често от интервали през ден, ако е необходимо. Оптималната доза е 0,5 mg веднъж дневно за повечето



пациенти. Някои пациенти обаче може да се чувстват добре от 0,25 mg веднъж дневно, докато други може да имат нужда от 0,75 mg веднъж дневно.

Както при всяко симптоматично лечение, продължителното лечение с РОНИДАЛ трябва да се оценява периодично.

РОНИДАЛ не се препоръчва при деца под 5-годишна възраст, тъй като няма опит при деца, по-малки от 5 години, с такива разстройства.

#### Увреждане на бъбреците и черния дроб

Пациентите с бъбречно увреждане имат понижена способност да елиминират активната антипсихотична фракция, отколкото възрастните с нормална бъбречна функция. Пациентите с увредена функция на черния дроб имат повишена плазмена концентрация на свободната фракция на рисперидон.

Независимо от индикациите, началната и следващите дозировки трябва да са намалени наполовина и коригирането на дозата трябва да бъде по-бавно при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

РОНИДАЛ трябва да се прилага внимателно при тези групи пациенти.

#### Начин на приложение

РОНИДАЛ е за перорално лечение. Храната не повлиява абсорбцията на РОНИДАЛ.

При прекратяване на лечението се препоръчва постепенно намаляване на дозата. Много рядко се описват остри симптоми при рязко прекъсване на лечението с високи дози антипсихотични лекарства, включително гадене, повръщане, изпотяване и безсъние (вж. точка 4.8). Може да се наблюдава и възобновяване на психотичните симптоми и се съобщава за поява на неволеви двигателни разстройства (като например акатизия, дистония и дискинезия).

#### *Преминаване от други антипсихотици*

Когато е медицински оправдано, се препоръчва постепенно спиране на предишното лечение, когато започва лечението с РОНИДАЛ. Също така, ако е медицински оправдано, при преминаване на пациента от депо антипсихотични препарати се препоръчва терапията с РОНИДАЛ да започне в деня на следващата инжекция от схемата. Необходимостта от продължаване на провежданото антипаркинсоново лечение трябва периодично да се преразглежда.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Пациенти в старческа възраст с деменция

##### *Обща смъртност*

При възрастни пациенти с деменция, лекувани с атипични антипсихотици, се наблюдава увеличаване на смъртността в сравнение с плацебо при метаанализ на 17 контролирани проучвания, проведени с атипични антипсихотици, включително и с рисперидон. При плацебо-контролирани проучвания в популацията пациенти, лекувани с рисперидон, смъртността е 4% при лекувани с рисперидон пациенти, сравнено с 3,1% при пациенти на плацебо. Съотношението на вероятности (95% доверителен интервал) е 1,21 (0,7; 2,1). Средната възраст на пациентите с летален изход е 86 години (между 67-100).



### Едновременно приложение на фуросемид

При плацебо-контролирани клинични проучвания с рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани едновременно с фуросемид и рисперидон, се наблюдава по-висока смъртност (7,3%; средна възраст 89 години, между 75-97) в сравнение с пациенти, лекувани само с рисперидон (3,1%; средна възраст 84 години, между 70-96) или само с фуросемид (4,1%; средна възраст 80 години, между 67-90). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуросемид и рисперидон, е наблюдавана при две от общо четири клинични проучвания. Едновременното приложение на рисперидон с други диуретици (главно приложението на тиазидни диуретици в ниски дози) не се свързва със същото заключение.

Не е намерен патофизиологичен механизъм и няма последователен модел, който да обясни причината за наблюдаваната смъртност. Въпреки това трябва да се внимава и да се вземат пред вид ползите и рисковете от такава комбинация или съпътстващо лечение с други силни диуретици, преди да се вземе решение за нейното прилагане. Няма увеличена смъртност при пациентите, които приемат други диуретици като съпътстващо лечение заедно с рисперидон. Независимо от лечението, дехидратацията е рисков фактор за смъртност и трябва внимателно да се избягва при пациенти в старческа възраст с деменция.

### Нежелани мозъчносъдови реакции (НМСР)

При плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти в старческа възраст с деменция има значително по-висок процент (приблизително 3-кратно повишаване) на НМСР, като например инсулт (включително със смъртен изход) и преходни исхемични пристъпи при пациенти, лекувани с рисперидон, в сравнение с пациенти, приемащи плацебо (средна възраст 85 години; диапазон от 73 до 97). Събраните данни от 6 плацебо контролирани проучвания главно при пациенти в старческа възраст (>65 години) с деменция показат, че НМСР (сериозни и не-сериозни, комбинирани) се получават при 3,3% (33/1009) от пациентите, лекувани с рисперидон, и при 1,2% (8/712) при пациентите, приемащи плацебо. Отношението на вероятността (95% доверителен интервал) е 2,96 (1,34; 7,50). Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишеният риск не е изключен за други антипсихотици или други групи пациенти. РОНИДАЛ трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Рискът от НМСР е значимо по-висок при пациенти със смесен или съдов тип деменция при сравнение с деменция на Алцхаймер. Затова пациенти с друг тип деменция, различна от деменция на Алцхаймер, не трябва да се лекуват с рисперидон.

Лекарите трябва да преценят риска и ползата от приложението на РОНИДАЛ при пациенти в старческа възраст с деменция, като вземат пред вид прогностичните критерии за инсулт при всеки един пациент. Пациентите или хората, които се грижат за тях, трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за признаци и симптоми на НМСР като внезапна слабост или скованост на лицето, ръцете или краката, и за проблеми с говора или със зрението. Всички възможности за лечение трябва да се обмислят незабавно, включително преустановяване на лечението с рисперидон.

РОНИДАЛ трябва да се използва за краткосрочно лечение на персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер само като допълнение към нефармакологичните подходи, когато те имат ограничена ефективност или не са ефикасни и при които има риск от самонараняване или нараняване на околните. Пациентите трябва редовно да бъдат подлагани на преоценка, както и необходимостта от продължаване на лечението.

### Ортостатична хипотония





Поради алфа-блокиращото действие на рисперидон е възможна появата на (ортостатична) хипотония, особено по време на началния период на адаптиране на дозата. Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период, при едновременно приложение на рисперидон и антихипертензивно лечение. РОНИДАЛ трябва да се прилага внимателно при пациенти, за които се знае, че имат сърдечно-съдово заболяване (напр. Сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, нарушения на проводимостта, дехидратация, хиповолемия, или мозъчносъдова болест), и дозата трябва да бъде постепенно адаптирана според препоръките (вж. точка 4.2). Ако се появи хипотония, трябва да се обмисли намаление на дозата.

#### Късна дискинезия/ Екстрапирамидни симптоми (КД/ЕПС)

Лекарствените продукти със свойства на антагонисти на допаминовите рецептори, са свързани с индуцирането на късна дискинезия, която се характеризира с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. Появата на екстрапирамидна симптоматика е рисков фактор за късна дискинезия. Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли спирането на всички антипсихотици.

#### Невролептичен малигнен синдром (НМС)

При приложение на антипсихотици се съобщава за възникване на невролептичен малигнен синдром, който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, нестабилност на вегетативната нервна система, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителни симптоми могат да бъдат миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. В този случай, всички антипсихотици, включително РОНИДАЛ, трябва да бъдат спрени.

#### Паркинсонова болест и деменция с телца на Lewy

Лекарите трябва да преценят рисковете спрямо ползата, когато предписват антипсихотици, включително РОНИДАЛ, на пациенти с Паркинсонова болест или деменция с телца на Lewy (DLB). Възможно е влошаване на Паркинсоновата болест от рисперидон. При двете групи съществува повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и повишена чувствителност към антипсихотичните лекарства; тези пациенти се изключват от клинични проучвания. Проявата на тази повишена чувствителност като допълнение към екстрапирамидната симптоматика може да включва объркване, обнубилацио, постурална нестабилност с чести падания.

#### Хипергликемия

За хипергликемия или обостряне на съществуващ отпреди диабет се съобщава в много редки случаи по време на лечението с РОНИДАЛ. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение на пациенти с диабет и на пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет.

#### Хиперпролактинемия

Проучвания с тъканни култури показват, че растежът на клетки при тумор на гърдата при човека може би се стимулира от пролактин. Макар че не е ясна връзката с приложението на антипсихотици, доколкото е доказано в клинични и епидемиологични проучвания, препоръчва се повишено внимание при пациенти със значима анамнеза. РОНИДАЛ трябва да се прилага внимателно при пациенти с предшестваща хиперпролактинемия и при пациенти с вероятност за пролактин-зависими тумори.

#### Удължаване на QT- интервала

В постмаркетинговия период много рядко се съобщава за удължаване на QT-интервала. Както и с другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато рисперидон се предписва на пациенти,



за които се знае, че страдат от сърдечно-съдови заболявания, които имат фамилна обремененост за удължен QT-интервал, брадикардия или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия), тъй като това може да повиши риска от ритъмни нарушения, както и при едновременната употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала.

#### Припадъци

РОНИДАЛ трябва да се използва внимателно при пациенти, които имат анамнеза за припадъци или други състояния, които потенциално могат да намалят прага за припадъци.

#### Приапизъм

По време на лечението с РОНИДАЛ може да се получи приапизъм поради неговия алфа-адренергичен блокиращ ефект.

#### Регулиране на телесната температура

Смята се, че антипсихотиците разстройват способността на организма да регулира телесната температура. Добре е да се вземат съответни мерки, когато РОНИДАЛ се предписва на пациенти, които се излагат на състояния, които може да допринесат за повишаване на телесната температура, например усилено физическо натоварване, излагане на голяма горещина, получаване на съпътстващо лечение с антихолинергична активност или дехидратиране.

#### Деца и юноши

Преди изписване на рисперидон на деца или юноши с поведенчески разстройства трябва цялостно оценяване за физикални и социални причини на агресивното поведение като например причиняване на болка или несъответстващи на средата искания.

При тази група трябва внимателно да се следи седативният ефект на рисперидон поради възможните последици върху способността за учене. Промяната на времето на прилагане на рисперидон може да подобри въздействието на седативното средство върху вниманието на децата и юношите.

Рисперидон се свързва със средно увеличение на телесното тегло и индекса на телесната маса (ИТМ). Лечението с рисперидон с продължителност до 1 година не показва нежелани лекарствени реакции върху растежа и половото съзряване. Промените в ръста при дългосрочни екстензивни отворени проучвания са в рамките на нормата, очаквана за възрастта. Ефектите върху половото съзряване и ръста при дългосрочно лечение с рисперидон не са адекватно проучени.

Поради потенциалните ефекти от продължителната хиперпролактинемия върху растежа и половото съзряване при деца и юноши трябва да се прави редовна клинична оценка на ендокринния статус, включително измерване на ръст, тегло и полово съзряване, контрол на менструацията и други потенциално свързани с пролактина ефекти.

По време на лечение с рисперидон редовно трябва да се следи за екстрапирамидна симптоматика и други двигателни нарушения.

За специфични препоръки при дозировка при деца и юноши вижте точка 4.2.

#### Помощни вещества

Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени дефекти като непоносимост към галактоза, дефицит на Lарр лактаза или на глюкозогалактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство (отнася се само до филмираните таблетки).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Както и при други антипсихотици, внимателно се обмисля изписване на рисперидон с други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT-интервала, напр. **Клас Ia**



антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид, прокаинамид), клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол), трициклични антидепресанти (напр. амитриптилин), тетрациклични антидепресанти (напр. мапротилин), някои антихистамини, други антипсихотици, някои антимальарийни лекарства (напр. хинин и мефлокин), и с лекарства, които причиняват електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия) или брадикардия, или такива, които инхибират чернодробния метаболизъм на рисперидон. Този списък е примерен, а не изчерпателен.

#### *Потенциал на РОНИДАЛ да повлиява други лекарствени продукти*

Рисперидон трябва да се употребява с повишено внимание при централнодействащи вещества, особено включващи алкохол и бензодиазепини поради повишеният риск от седирание. РОНИДАЛ може да антагонизира ефекта на леводопа и на други допаминови агонисти. Ако тази комбинация се счита за необходима, особено при краен стадий на Паркинсонова болест, трябва да се изпише най-ниската ефективна доза.

Клинично значима хипотония се наблюдава в постмаркетинговия период при едновременно прилагане на рисперидон с антихипертензивно лечение.

РОНИДАЛ не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на литий, валпроат, дигоксин или топирамат.

#### *Потенциал на другите лекарствени продукти да повлияват РОНИДАЛ*

Известно е, че карбамазепин намалява плазмената концентрация на активната антипсихотична фракция на рисперидон. Подобни ефекти могат да се наблюдават например с рифампицин, фенитоин и фенобарбитал, които също индуцират чернодробния ензим CYP 3A4, както и P-гликопротеина. Когато се започва или спира лечение с карбамазепин или с други индуктори на чернодробния ензим CYP 3A4 /P-гликопротеина (P-gp), лекарят трябва да прецени дозировката на РОНИДАЛ.

Флуоксетин и пароксетин, които са инхибитори на CYP 2D6, повишават плазмената концентрация на рисперидон, но в по-малка степен тази на антипсихотичната фракция. Очаква се, че други инхибитори на CYP 2D6 като хинидин може да повлияят плазмената концентрация на рисперидон по подобен начин. Когато се започва или преустановява едновременно лечение с флуоксетин или пароксетин, лекарят трябва да подложи на преценка дозировката на РОНИДАЛ.

Верапамил, който е инхибитор на CYP 3A4 и P-gp, повишава плазмената концентрация на рисперидон.

Галантамин и донепезил не показват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на рисперидон и върху активната антипсихотична фракция. Фенотиазините, трицикличните антидепресанти и някои бета блокери могат да повишат плазмената концентрация на рисперидон, но не и на активната антипсихотична фракция. Амитриптилин не повлиява фармакокинетиката на рисперидон и на активната антипсихотична фракция. Циметидин и ранитидин повишават бионаличността на рисперидон, но само незначително тази на активната антипсихотична фракция. Еритромицин, който е инхибитор на CYP 3A4, не променя фармакокинетиката на рисперидон, нито на активната антипсихотична фракция.

Комбинираната употреба на психостимуланти (напр. метилфенидат) с РОНИДАЛ при деца и юноши не променя фармакокинетичната ефикасност на РОНИДАЛ.

Вижте точка 4.4 относно повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция, приемащи едновременно с това фуросемид.

Едновременната употреба на перорален РОНИДАЛ с палиперидон не се препоръчва, тъй



като палиперидон е активен метаболит на рисперидон и комбинацията на двете лекарства може да доведе до допълнителна експозиция на активна антипсихотична фракция.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на рисперидон при бременни жени. Съгласно постмаркетингови данни обратима екстрапирамидна симптоматика при новородени е наблюдавана след употреба на рисперидон по време на последното тримесечие на бременността. Затова новородените трябва да се контролират внимателно. Рисперидон не е тератогенен при проучвания с животни, но са наблюдавани други видове токсичност върху репродуктивната система (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Следователно РОНИДАЛ не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако е необходимо да бъде спряно по време на бременността, това не трябва да става изведнъж.

##### Кърмене

При проучвания с животни е установено, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделят в млякото. Установено е, че рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон се отделя и в кърмата в малки количества. Няма налични данни за нежелани реакции при кърмачета. Следователно ползата от кърменето е по-голяма в сравнение с потенциалния риск за детето.

#### 4.7 Ефект върху способността за шофиране и за работа с машини

РОНИДАЛ може да има минимален или умерен ефект върху способността за шофиране и за работа с машини поради потенциалния ефект върху нервната система и върху зрението (вж. точка 4.8). Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна тяхната индивидуална чувствителност към лекарството.

#### 4.8 Нежелани реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (разпространение >10%) са: паркинсонизъм, главоболие и безсъние. По-долу следват всички НЛР, за които се съобщава в клиничните проучвания и в постмаркетинговия период. Прилагат се следните термини за честотата: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1000 до <1/100), редки (>1/10,000 до <1/1000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### Нежелани лекарствени реакции по MedDRA база данни на системо-органични класове

##### **Изследвания**

*Чести*

*Нечести*

Редки

**Сърдечни нарушения**

*Чести*

*Нечести*

Повишение на пролактина в кръвта, повишаване на телното  
Удължаване на QT-интервала на кардиограмата, патологична  
електрокардиограма, повишение на кръвната захар,  
повишение на трансминазите, намаление на белите кръвни  
клетки, повишение на телесната температура, повишение на  
еозинофилите, намаление на хемоглобина, повишение на  
креатинфосфокиназата в кръвта  
Спадане на телесната температура

Тахикардия

Атриовентрикуларен блок, бедрен блок, предсърдно мъждене,  
Синусова брадикардия, палпитации





**Нарушения на кръвта и лимфната система**

Нечести Анемия, тромбоцитопения

Редки Гранулоцитопения

С неизвестна честота Агранулоцитоза

**Нарушения на нервната система**

Много често Паркинсонизъм, главоболие

Често Акагизия, световъртеж, тремор, дистония, сомнолентност, седирание, летаргия, дискинезия

Нечесто Нерезагирание на стимули, загуба на съзнание, синкоп, понижено ниво на съзнанието, мозъчносъдов инцидент, преходен исхемичен пристъп, дизартрия, нарушение на вниманието, хиперсомния, световъртеж при стояне прав, нарушение на равновесието, късна дискинезия, нарушение на говора, нарушена координация, хипестезия

Редки Невролептичен малигнен синдром, диабетна кома, мозъчносъдово увреждане, мозъчна исхемия, двигателни нарушения

**Нарушения на очите**

Често Неясно виждане

Нечесто Конюнктивит, очна хиперемия, секрет от очите, оток на очите, сухи очи, повишено слъзоотделяне, фотофобия

Редки Намалена зрителна острота, въртене на очите, глаукома

**Нарушения на ухото и лабиринта**

Нечесто Болка в ухото, шум в ушите

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Често Диспнея, епистаксис, кашлица, секрет от носа, болка във фаринкса и ларинкса,

Нечесто Свиркане, аспирационна пневмония, белодробен застой, нарушения на дишането, хрипове, конгестия на дихателните пътища, дисфония,

Редки Синдром на апнея по време на сън, хипервентилация

**Стомашно-чревни нарушения**

Често Повръщане, диария, запек, гадене, болка в корема, диспепсия, сухота в устата, стомашен дискомфорт

Нечести Дисфагия, гастрит, фекална инконтиненция, фекалом

Редки Обструкция на червата, панкреатит, оток на устните, хейлит

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Често Енуреза

Нечести Дизурия, незадържане на урината, полакиурия

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Често Обрив, еритема

Нечести Ангиоедем, лезии на кожата, увреждане на кожата, сърбеж, акне, депигментиране на кожата, алоpecia, себореен дерматит, суха кожа, хиперкератоза

Редки Пърхот

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Често Артралгия, болка в гърба, болка в крайниците

Нечести Мускулна слабост, миалгия, болка във врата, оток на ставите,

нарушение на стойката, скованост на ставите, болка в мускулите и костите на гръдния кош

Редки Рабдомиолиза

**Нарушения на ендокринната система**

Редки	Несъответстваща секреция на антидиуретичен хормон
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Повишен апетит, намален апетит
Нечести	Анорексия, полидипсия
Много редки	Диабетна кетоацидоза
С неизвестна честота	Водна интоксикация
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Чести	Пневмония, грип, бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на пикочните пътища
Нечести	Синузит, вирусни инфекции, инфекции на ухото, ангина, целулит, възпаление на средното ухо, инфекции на очите, локализираните инфекции, акародерматит, инфекции на дихателните пътища, онихомикоза
Редки	Хронично възпаление на средното ухо
<b>Съдови нарушения</b>	
Нечести	Хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Температура, умора, периферни отоци, астения, болка в гърдите
Нечести	Оток на лицето, нарушение на походката, абнормни усещания, неразположение, грипоподобни симптоми, жажда, дискомфорт в гърдите, студени тръпки
Редки	Генерализиран оток, хипотермия, абстинентен синдром, студени крайници
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Нечести	Свръхчувствителност
Редки	Лекарствена свръхчувствителност
С неизвестна честота	Анафилактична реакция
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Редки	Жълтеница
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести	Аменорея, нарушена сексуална функция, еректилна дисфункция, неуспех на еякулацията, галакторея, гинекомастия, нередовна менструация, бяло течение
Редки	Приапизъм
<b>Психични нарушения</b>	
Много чести	Безсъние
Чести	Тревожност, безпокойство, нарушение на съня
Нечести	Състояние на обърканост, мания, подтиснато либидо, апатия, нервност
Редки	Аноргазмия, притъпен афект

Хиперпролактинемия в някои случаи води до гинекомастия, нарушения на менструацията, аменорея, галакторея. Екстрапирамидни нарушения може да са : паркинсонизъм (обилна саливация, втвърдяване на скелетната мускулатура, паркинсонизъм, лигавене, ригидност като зъбчато колело, брадикинезия, хипокинезия, масковидно лице, мускулно напрежение, акинезия, вратна ригидност, мускулна ригидност, паркинсонова походка и абнормен рефлекс на глabeledата), акатизия (безпокойство, хиперкинезия и синдром на неспокойния крак), тремор, дискинезия, (дискинезия, мускулни потрепвания, хореоатетоза, атетоза и миоклонус), дистония. Дистонията включва дистония, мускулни спазми, хипертония, тортиколис, неволеви мускулни контракции, контрактура на мускулите, блефароспазъм, окулогирия, парализа на езика, лицеви спазми, ларингоспазъм, миотония, опистотонус, орофарингеален спазъм, плевротонус, спазъм на езика и челюстна скованост. Треморът включва тремор и остатъчен паркинсонов тремор. Трябва да се отбележи, че са включени широк спектър от симптоми, но не е необходимо те да имат екстрапирамиден произход.



Следва списък на НЛР, свързани с рисперидон, които са определени като НЛР по време на клиничните проучвания, изследващи дългодействащия инжекционен рисперидон, но които не са определени като НЛР при клинични проучвания на пероралния рисперидон.

В тази таблица не са включени онези НЛР, които са специално свързани с инжекционния начин на приложение на рисперидон.

**Допълнителни нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава при инжекционен рисперидон, но не и при пероралния рисперидон, класифицирани по MedDRA база данни на системо-органични класове.**

#### **Изследвания**

Намаляване на теглото, повишение на гама-глутамил-трансферазата, повишение на чернодробните ензими

#### **Сърдечни нарушения**

Брадикардия

**Нарушения на кръвта и лимфната система**

Неутропения

**Нарушения на нервната система**

Парестезия, припадък

**Нарушения на очите**

Блефароспазъм

**Нарушения на ухото и лабиринта**

Световъртеж

**Увреждания на гастроинтестиналния тракт**

Зъбобол, спазъм на езика

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Екзема

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

Болка в седалищния мускул

**Инфекции и инфестации**

Инфекции на долните дихателни пътища, инфекции, гастроентерит, подкожен абсцес

**Наранявания и отравяния**

Падане

**Съдови нарушения**

Хипертония

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Болка

**Психични нарушения**

Депресия

#### *Ефекти на класа*

Както и с всички други антипсихотици, в много редки случаи в постмаркетинговия период се съобщава за удължаване на QT-интервала след прием на рисперидон. Други сърдечни ефекти от този клас, за които се съобщава при антипсихотиците, които удължават QT-интервала, включват камерна аритмия, внезапна смърт, сърдечен арест и Torsades de Pointes.

#### *Покачване на тегло*

При сравнение на групи възрастни пациенти с шизофрения, отговарящи на критерия за покачване на тегло >7 % от телесното тегло, третирани съответно с рисперидон и с плацебо в сборни 6- до 8-седмични плацебо контролирани клинични проучвания, се установява статистически значимо по-голямо покачване на тегло при групата с рисперидон(18%), в сравнение с групата с плацебо (9%). При събирателни плацебо контролирани 3-седмични проучвания при възрастни пациенти с остра мания процентът на повишаване на теглото с



в края на изследването е сравнимо при двете групи - рисперидон (2,5%) и плацебо (2,4%) - и е малко по-висок при контролната група (3,5%). В популация на деца и юноши с поведенчески и други разстройства с деструктивно поведение, при дългосрочни проучвания теглото се увеличава средно със 7,3 kg след 12 месеца лечение. Очакваното покачване на тегло за здравите деца на възраст от 5 до 12 години е 3 до 5 kg годишно. От 12 до 16 години това покачване на тегло от 3 до 5 kg годишно се поддържа при момчетата, докато момчетата наддават приблизително 5 kg годишно.

#### Допълнителна информация за специални групи пациенти

Нежеланите лекарствени реакции при пациенти в старческа възраст с деменция или при деца за които се съобщава по-често, отколкото при възрастни пациенти, са описани по долу:

##### *Пациенти в старческа възраст с деменция*

При клинични проучвания с пациенти в старческа възраст с деменция като НЛР са съобщени преходни исхемични пристъпи и мозъчносъдови инциденти с честота съответно от 1,4% и 1,5%. В допълнение, следните НЛР са съобщени с честота >5% при пациенти в старческа възраст с деменция (те се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при другите възрастни пациенти): инфекции на пикочните пътища, периферни отоци, летаргия и кашлица.

##### *Деца*

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции с честота >5% при деца и юноши (на възраст от 5 до 17 години), които се наблюдават почти два пъти по-често, отколкото при клинични проучвания при възрастни: сънливост/седиране, умора, главоболие, повишен апетит, повръщане, инфекции на горните дихателни пътища, назална конгестия, коремна болка, световъртеж, кашлица, температура, тремор, диария и енурезис.

#### **4.9 Предозиране**

##### *Симптоми*

Най-общо, симптомите и признаците са тези, които са резултат от по-силно изразяване на известните фармакологични ефекти на рисперидон. Те включват сънливост и седиране, тахикардия и хипотония, и екстрапирамидни симптоми. При предозиране се съобщава за удължаване на QT-интервала и за гърчове. За Torsade de Points се съобщава във връзка с комбинирано предозиране на РОНИДАЛ и пароксетин. В случай на остро предозиране, трябва да се вземе предвид възможността да са включени много лекарства.

##### *Лечение*

Осигурете и поддържайте проходими дихателните пътища, за да може да има адекватна оксигенация и вентилация. Трябва да се обсъди извършването на стомашен лаваж (след интубирането, ако пациентът е в безсъзнание) и даването на активен въглен заедно със слабители средства, само когато лекарството е прието преди по-малко от един час. Трябва да се започне незабавно мониториране на сърдечно-съдовата система и това трябва да включва продължително мониториране на електрокардиограмата, за да се уловят възможните аритмии. За РОНИДАЛ няма специфичен антидот, Поради това трябва да се постаноят съответни поддържащи мерки. Хипотонията и циркулаторния колапс трябва да бъдат лекувани със съответни мерки като венозно вливане на течности и/или на симпатикомиметици. В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се дадат антихолинергични средства. Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да продължат, докато пациентът се възстанови.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антипсихотици, АТС код: N05AX08

#### *Механизъм на действие*

Рисперидон е селективен моноаминергичен антагонист с уникални свойства . Той има висок афинитет към серотонинергичните 5-HT<sub>2</sub> и допаминергичните D<sub>2</sub> рецептори. Рисперидон се свързва и с алфа 1-адренергичните рецептори, и с по-нисък афинитет към H<sub>1</sub> – хистаминергичните и алфа 2-адренергичните рецептори. Рисперидон няма афинитет към холинергичните рецептори. Въпреки, че рисперидон е мощен D<sub>2</sub> антагонист, за което се счита, че подобрява позитивните симптоми при шизофрения, той води до по-слабо подтискане на двигателната активност и по-слаба каталепсия, отколкото класическите антипсихотици. Балансираният централен серотонинов и допаминов антагонизъм може да намалят вероятността за поява на екстрапирамидни нежелани реакции и да разширят терапевтичното действие за повлияване на негативните и афективните симптоми на шизофренията.

#### *Фармакодинамични ефекти*

##### *Шизофрения*

Ефективността на рисперидон при краткосрочно лечение на шизофрения е установена в четири проучвания, с продължителност от 4 до 8 седмици, при които са включени 2 500 пациенти, които отговарят на критериите за шизофрения, определени в DSM-IV. В едно 6-седмично, плацебо контролирано клинично проучване, което включва коригиране на дозата на рисперидон до 10 mg на ден, разделена на 2 приема дневно, рисперидон е с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор от кратката психиатрична скала за оценка [BPRS]. В едно 8-седмично, плацебо контролирано клинично проучване с четири фиксирани дози рисперидон (2, 6, 10, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), всичките 4 групи на рисперидон са с по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на общия сбор по скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS). В едно 8-седмично клинично проучване за сравняване на дозите, включващо 5 фиксирани дози рисперидон (1, 4, 8, 12, и 16 mg дневно, дадени два пъти дневно), групите на рисперидон в доза 4, 8, и 16 mg дневно имат по-добър ефект в сравнение с групата на рисперидон в доза 1 mg по отношение на общия сбор по PANSS. В едно 4-седмично, плацебо контролирано клинично проучване за сравняване на дозите рисперидон (4 и 8 mg дневно, дадени веднъж дневно) и двете групи на рисперидон имат по-добър ефект в сравнение с плацебо по отношение на няколко от резултатите по PANSS и измерването на отговора (>20% намаление на общия сбор по PANSS). В едно по-дългосрочно клинично проучване с възрастни амбулаторни пациенти, които отговарят на критерии за шизофрения на DSM-IV и които при приложение на антипсихотична терапия са клинически стабилни поне за 4 седмици, са рандомизирани към група, получаваща рисперидон от 2 до 8 mg на ден, или към група с халоперидол, за 1 до 2 години, за да бъдат наблюдавани за поява на рецидив. Пациентите, които получават рисперидон, имат значително по-дълъг период от време до рецидив в сравнение с групата на пациентите на лечение с халоперидол.

##### *Манийни епизоди при биполярни разстройства*

Ефикасността на монотерапията с рисперидон при непосредствено лечение на манийните епизоди, свързани с биполярно разстройство I, са демонстрирани в три двойно-слепи, плацебо контролирани проучвания на монотерапията при приблизително 820 пациенти, които имат биполярно разстройство I въз основа на критериите на DSM-IV. При три от проучванията рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно (начална дозировка 3 mg в две проучвания и 2 mg в едно проучване) има значително по-добър ефект в сравнение с плацебо при предварително определения първичен краен срок, т.е. промяната на общия сбор от оценъчната скала за мания на Young [YMRS] от изходното ниво до третата седмица. Вторичните резултати за ефикасност





са обикновено в съответствие с първичния резултат. Процентът от пациентите, които имат намаление >50% на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-тата седмица, е значително по-висок с рисперидон, отколкото с плацебо. Едно от трите проучвания включва група за лечение с халоперидол и 9-седмична двойно-сляпа фаза на поддържащо лечение. Ефикасността се поддържа по време на целия 9-седмичен период на поддържащо лечение. Промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво показва продължително подобрене и е сравнима за рисперидон и халоперидол на 12-та седмица.

Ефективността на рисперидон в допълнение към стабилизаторите на настроението при лечението на острата мания е показана в едно от двете 3-седмични двойно-слепи проучвания при приблизително 300 пациенти, които отговарят на критериите на DSM-IV за биполарно разстройство I. В едно 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно, като се започва с 2 mg дневно, даден в допълнение към литий или валпроат, е с по-добър ефект от литий или валпроата, дадени без рисперидон, при предварително определената първична крайна точка, т.е. промяната на общия сбор от YMRS от изходното ниво до 3-та седмица. При второ 3-седмично проучване рисперидон в доза от 1 до 6 mg дневно с начална доза от 2 mg дневно даден заедно с литий, валпроат или карбамазепин, не е по-добър от литий, валпроат или карбамазепин, дадени без рисперидон, при намаляване на резултата от YMRS. Едно възможно обяснение за неуспеха на това изследване е индукцията на клирънса на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон от карбамазепин, което води до по-ниски от терапевтичните нива на рисперидон и 9-хидрокси-рисперидон. При изключване на групата на карбамазепин от post-hoc анализа рисперидон, комбиниран с литий или валпроат, има по-добър ефект от литий или валпроат, дадени без рисперидон, за намаление на общия сбор от YMRS.

#### *Персистираща агресия при деменция*

Ефикасността на рисперидон при лечение на поведенчески и психотични симптоми при деменция (BPSD), които включват нарушения в поведението като агресивност, тревожност, психоза, активност и афективни нарушения, е демонстрирана при 3 двойно-слепи, плацебо контролирани 12-седмични проучвания на 1 150 пациенти в старческа възраст с деменция. Едното проучване включва фиксирани дози рисперидон от 0,5; 1, и 2 mg дневно. Двете проучвания с гъвкави дози включват рисперидон в обхват от 0,5 до 4 mg дневно и съответно от 0,5 до 2 mg дневно. Рисперидон показва статистически значима и клинично важна ефективност при лечението на агресия и по-малък ефект при лечението на възбудата и тревогата при пациенти в старческа възраст с деменция (според оценката за патология на поведението в оценъчната скала за болестта на Алцхаймер [BEHAVE-AD] и в скалата на Cohen-Mansfield за възбуда [CMAI]). Ефектът от лечението с рисперидон е независим от резултата от изследването на мини-изследването на психичен статус (MMSE) и следователно от тежестта на деменцията; от седативните свойства на рисперидон; от наличието или липсата на психоза; от вида на деменцията - на Алцхаймер, съдова или смесена. (вж. точка 4.4)

#### *Поведенчески разстройства*

Ефикасността на рисперидон при деструктивно поведение е демонстрирана при две двойно-слепи плацебо контролирани проучвания при приблизително 240 пациенти на възраст от 5 до 12 години с диагноза според DSM-IV разстройство, с деструктивно поведение (РДП) и гранична интелектуална функция или леко или умерено умствено изоставане/затруднения при ученето. При двете проучвания рисперидон в доза 0,02 до 0,06 mg/kg/ден показва значително по-добър ефект в сравнение с плацебо при предварително определена първична крайна точка, т.е. промяната от изходното ниво до 6-та седмица на резултатите от подskalата за Проблемното поведение от Формуляра за класиране на детското поведение на Nisonger (N-CBRF).

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

РОНИДАЛ перорален разтвор е биоеквивалентен на РОНИДАЛ филмирани таблетки. Рисперидон се метаболизира до 9-хидрокси-рисперидон, който има подобна фармакологична активност като рисперидон (Вж. Биотрансформация и елиминиране).



### Абсорбция

Рisperидон се абсорбира напълно след перорален прием, като достига пикова плазмена концентрация за 1 до 2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на рisperидон е 70 % (CV=25%). Относителната перорална бионаличност на рisperидон от таблетката е 94 % (CV=10%) в сравнение с разтвора. Абсорбцията не се повлиява от храна и затова рisperидон може да се дава със или без храна. Равновесните стойности за рisperидон се достигат за 1 ден при повечето пациенти. Равновесните стойности на 9-хидрокси-рisperидон се достигат за 4-5 дни от началото на дозирането.

### Разпределение

Рisperидон бързо се разпределя в организма. Обемът на разпределение е 1-2 l/kg. В плазмата рisperидон се свързва с албумин и с алфа-1-кисел гликопротеин. Свързването на рisperидон с плазмените протеини е 90%, а това на 9-хидрокси-рisperидон е 77%.

### Биотрансформация и елиминиране

Рisperидон се метаболизира от CYP 2D6 до 9-хидрокси-рisperидон, който има подобна фармакологична активност както рisperидон. Рisperидон плюс 9-хидрокси-рisperидон образуват активната антипсихотична фракция. CYP 2D6 е обект на генетичен полиморфизъм. Екстензивните метаболитизатори CYP 2D6 бързо превръщат рisperидона в 9-хидрокси-рisperидон докато слабите метаболитизатори CYP 2D6 го превръщат много по-бавно. Въпреки че екстензивните метаболитизатори имат по-ниска концентрация на рisperидон и по-висока концентрация на 9-хидрокси-рisperидон от слабите метаболитизатори, фармакокинетиката на рisperидон и 9-хидрокси-рisperидон в комбинация (т.е. активната антипсихотична фракция) след единична и многократна дозировка е сходна при екстензивните и слабите метаболитизатори на CYP 2D6.

Друг метаболитен път на рisperидон е N-деалкилирането. Изследвания *in vitro* на човешките чернодробни микросоми показват, че рisperидон в клинично значима концентрация не инхибира значително метаболизма на лекарствата, които се метаболизират от цитохром P450 изоензимите, включително CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Една седмица след като е дадена, 70% от дозата се екскретира с урината и 14% с фекалиите. В урината рisperидон плюс 9-хидрокси-рisperидон представляват 35-45% от дозата. Останалото са неактивни метаболити. След перорален прием при психотични пациенти рisperидон се елиминира с полуживот от около 3 часа. Елиминационният полуживот на 9-хидрокси-рisperидон и на активната антипсихотична фракция е 24 часа.

### Линейност

Плазмената концентрация на рisperидон е пропорционална на дозата в терапевтичния обхват на дозата.

### Пациенти в старческа възраст, с чернодробно и бъбречно увреждане

Едно проучване на единична доза показва средно 43% по-висока активна плазмена концентрация на антипсихотичната фракция, 38% по-дълъг полуживот и намален клирънс на активната антипсихотична фракция с 30% при пациентите в старческа възраст. Наблюдава се по-висока плазмена концентрация на активната антипсихотична фракция и намален клирънс на активната антипсихотична фракция средно с 60% при пациентите с бъбречна недостатъчност. Плазмената концентрация на рisperидон е нормална при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рisperидон в плазмата се повишава с около 35%.



## Деца

Фармакокинетиката на рисперидон, на 9-хидрокси-рисперидон и на неактивната антипсихотична фракция при децата са подобни на тези при възрастните.

## Пол, раса и тютюнопушене

Един фармакокинетичен анализ на пациентите не показва очевидно повлияване на фармакокинетиката на рисперидон или на активната антипсихотична фракция от пола, расата или навиците за тютюнопушене.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания на хроничната токсичност, при които дозирането започва при полово незрели плъхове и кучета, зависими от дозата ефекти са налице в мъжкия и женския генитален тракт и в гръдните жлези. Тези ефекти са свързани с повишените серумни нива на пролактин, които са резултат от блокиращата активност на рисперидон спрямо допаминовите D2-рецептори. Освен това проучванията с тъканни култури показват, че растежът на клетките на рака на гърдата при човека вероятно е стимулиран от пролактин. Рисперидон не е тератогенен при плъхове и зайци. При проучвания с рисперидон върху репродукцията на зайци са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху навиците за съвкупление на родителите, теглото при раждане и преживяемостта на потомството. При плъхове интраутеринната експозиция на рисперидон се свързва с когнитивни дефицити в напреднала възраст. Други антагонисти на допамин, когато се дават на бременни животни, оказват отрицателен ефект върху ученето и двигателното развитие на поколението. В серия от изследвания рисперидон не показва генотоксичност. При перорални проучвания на канцерогенността на рисперидон при плъхове и мишки са наблюдавани увеличение на аденомите на хипофизата (при мишки), на аденомите на ендокринния панкреас (при плъхове) и на аденомите на гръдните жлези (и при двата вида). Тези тумори могат да бъдат свързани с удължения антагонизъм към допаминовите D2-рецептори и с хиперпролактинемията. Значението на тези находки на тумори при гризачи по отношение на риска при хора е неизвестно. *In vitro* и *in vivo* моделите с животни показват, че високите дози рисперидон могат да предизвикат удължаване на QT-интервала, което теоретично се свързва с повишения риск от Torsade de Pointes при пациентите.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

РОНИДАЛ 2 mg филмирани таблетки

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (E460)  
Магнезиев стеарат  
Силициев колоидален безводен диоксид

#### Покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)  
Пропилен гликол (E490)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Жълт железен оксид  
Червен железен оксид  
Черен железен оксид



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25 °.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/ блистери от алуминиево фолио.

РОНИДАЛ 2 mg филмирани таблетки са опаковани в блистери, които съдържат 10 филмирани таблетки.

Блистерите са поставени в картонена кутия по 2 и 6 блистера в кутия.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

РОМАСТРУ ТРЕЙДИНГ ЕООД

1404, гр.София, бул."България" № 81,вх.В, ет.5, офис 13

България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20110321

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

17.05.2011

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09.2012

