КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20112322
Разрешение № 25516 / 26 -05- 2014
Одобрение № ...../.....

1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РОНИДАЛ 3 mg филмирани таблетки
RONYDAL 3 mg film-coated tablets

2.КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg рисперидон (respiridone).

Помощни вещества:
Всяка филмирана таблетка от 3 mg съдържа 177 mg лактоза и др.
За пълния списък на помощните вещества. вижте точка 6.1.

3.ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

РОНИДАЛ 3 mg филмирани таблетки, с жълт цвят, с форма на капсула, двойно изпъкнали, с вдлъбнато релефно означение от едната страна буква "А", а от другата страна " 53", със средна линия между "5" и "3".

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 биполярно 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 рисперидон 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 рисперидон 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 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.

<u>Манийни епизоди при биполярни разстройства</u>

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.

<u>Персистираща агресия при пациенти с умерена до тежка деменция на Алцхаймер</u>

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.

<u>Поведенчески разстройства</u>

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.

РОНИДАЛ перорален разтвор:

За инструкции относно изхвърляне и работа с РОНИДАЛ перорален разтвор вижте точка 6.6.

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 фуроземид

При плацебо-контролирани клинични проучвания с рисперидон, при пациенти в старческа възраст с деменция, лекувани едновременно с фуроземид 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 фуроземид (4,1%; средна възраст 80 години, между 67-90). Увеличената смъртност при пациенти, лекувани с фуроземид 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.

<u>Нежелани мозъчносъдови реакции (НМСР)</u>

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 повищен 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

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 Lapp лактаза или на глюкозогалактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство (отнася се само до филмираните таблетки).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

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 рисперидон е нормална при пациенти с чернодробна недостатъчност, но средната свободна фракция на рисперидон 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 показа 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 развитите 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
16

Покритие на таблетката
Хипромелоза (Е464)
Пропилен гликол (Е490)
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол
Жълт железен оксид
Червен железен оксид
Черен железен оксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специалнн условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 ^{0}.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/ блистери от алуминиево фолио.
РОНИДАЛ 3 mg филмирани таблетки са опаковани в блистери, които съдържат 10 филмирани таблетки.
Блистерите са поставени в картонена кутия по 2 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

НЕОЛА ФАРМА ЕООД
Ул. Бяло поле № 17, ет. 3, ап. 8,
София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110322

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

17.05.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2012