

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20120070/41/42/38

Разрешение № 24393-6, 05-12-2013

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ропинирол Акорд 0,25 mg филмирани таблетки

Ropinirole Accord 0,25 mg film-coated tablets

Ропинирол Акорд 0,5 mg филмирани таблетки

Ropinirole Accord 0,5 mg film-coated tablets

Ропинирол Акорд 1 mg филмирани таблетки

Ropinirole Accord 1 mg film-coated tablets

Ропинирол Акорд 2 mg филмирани таблетки

Ropinirole Accord 2 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За 0,25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,25 mg ропинирол като хидрохлорид (ropinirole as hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка от 0,25 mg съдържа 48,71 mg лактоза монохидрат.

За 0,5 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg ропинирол като хидрохлорид (ropinirole as hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка от 0,5 mg съдържа 48,43 mg лактоза монохидрат.

За 1 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg ропинирол като хидрохлорид (ropinirole as hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка от 1 mg съдържа 47,86 mg лактоза монохидрат.

За 2 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg ропинирол като хидрохлорид (ropinirole as hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: Всяка филмирана таблетка от 2 mg съдържа 46,72 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка



За 0,25 mg

Бяла до почти бяла, кръгла двойноизпъкнала с гладки повърхности от двете страни.

За 0,5 mg

Жълта, кръгла двойноизпъкнала с гладки повърхности от двете страни.

За 1 mg

Зелена, кръгла двойноизпъкнала с гладки повърхности от двете страни.

За 2 mg

Розова, кръгла двойноизпъкнала с гладки повърхности от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на Паркинсонова болест при следните случаи:

- Начална монотерапия, с цел да се отложи във времето необходимостта от започване на лечение с леводопа.
- Комбинирана терапия с леводопа, когато в хода на заболяването ефектът на леводопа се изчерпва или става непостоянен и се появяват флукутации в терапевтичния ефект (феномени на изчерпване или "on-off" двигателни феномени).

Симптоматично лечение на умерена до тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба.

Паркинсонова болест

Възрастни

Препоръчва се титриране на индивидуалната дозировка съобразно ефикасността и поносимостта.

Ропинирол таблетки трябва да се приема три пъти дневно, за предпочитане по време на хранене, за да се подобри поносимостта от страна на гастроинтестиналния тракт.

Начало на лечението

Началната доза ропинирол трябва да бъде 0,25 mg три пъти дневно в продължение на една седмица. След това дозата на ропинирол може да се увеличи с по 0,25 mg три пъти дневно съгласно следната схема:

	Седмица			
	1	2	3	4
Единична доза (mg) ропинирол	0,25	0,5	0,75	1,0
Обща дневна доза (mg) ропинирол	0,75	1,5	2,25	3,0

Терапевтичен режим

След началното титриране може да се приложи седмично увеличение на дозата ропинирол с по 0,5 до 1,0 mg три пъти дневно (1,5 - 3 mg/ден).

Терапевтично повлияване може да се наблюдава при дози ропинирол между 3 mg и 9 mg/ден. В случай, че не се постигне или поддържа адекватен контрол на



симптоматиката след началното титриране, описано по-горе, дозата на ропинирол може да бъде повишена до максимум 24 mg/ден.

Дозировките на ропинирол над 24 mg/ден не са проучвани.

Ако лечението се прекъсне за един ден или повече, повторното започване с титриране на дозата трябва да се следи (вж. по-горе).

Когато Ропинирол Акорд се прилага като допълващо лечение към леводопа, съпътстващата доза на леводопа може постепенно да се намали с около 20 %. По време на клинични изпитвания, дозата на леводопа се намалява постепенно с около 20% при пациенти, лекувани с Ропинирол Акорд таблетки като съпътстваща терапия. При пациенти в напреднал стадий на Паркинсонова болест, получаващи ропинирол в комбинация с леводопа, могат да се появят дискинезии по време на първоначалното титриране на ропинирол. По време на клинични изпитвания е показано, че намаляването на дозата на леводопа може да облекчи дискинезията (вж. точка 4.8).

При преминаване от друг допаминов агонист на Ропинирол Акорд преди началото на терапията трябва да се следват указанията за прекъсване приема на предходното лекарство.

Както и при другите допаминови агонисти, лечението с ропинирол трябва да се прекъсва постепенно, чрез намаляване на броя дневни дози за период от една седмица.

Синдром на неспокойните крака

Възрастни

Ропинирол Акорд трябва да се взема точно преди лягане, въпреки че, дозата може да се взема до 3 часа преди лягане. Може да се приема с храна, за да се подобри поносимостта от страна на стомашно-чревния тракт.

Начало на лечението (седмица 1)

Препоръчителната начална доза е 0,25 mg веднъж дневно (прилагана, както по-горе) за 2 дни. Ако тази доза се понася добре, дозата трябва да се повиши до 0,5 mg веднъж дневно в продължение на остатъка от седмица 1.

Терапевтичен режим (от седмица 2 нататък)

След започване на лечението, дневната доза трябва да се увеличава, докато се постигне оптимален терапевтичен отговор. Средната доза в клинични проучвания при пациенти с умерена до тежка форма на синдром на неспокойните крака е 2 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличавана до 1 mg веднъж дневно през седмица 2. След това дозата може да се увеличи от 0,5 mg на седмица през следващите две седмици до доза от 2 mg веднъж дневно. При някои пациенти, за да се постигне оптимално подобрение, дозата може да се увеличава постепенно до максимум 4 mg веднъж дневно. По време на клинични изпитвания дозата е увеличена от 0,5 mg всяка седмица до 3 mg веднъж дневно, а след това от 1 mg до максимална препоръчителна доза от 4 mg веднъж дневно, както е показано в таблица 1.

Дози над 4 mg веднъж дневно не са били изследвани при пациенти със синдром на неспокойните крака.

Таблица 1 Титриране на дозите



Седмица	2	3	4	5*	6*	7*
Доза (mg)/веднъж дневно	1	1,5	2	2,5	3	4

* За да се постигне оптимално подобрене при някои пациенти

Ефикасността на лечението с ропинирол не е показана след 12 седмици (вж. точка 5.1). Отговорът на пациента трябва да бъде оценен след 12-седмично лечение и необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразгледа. Ако лечението е прекъснато за повече от няколко дни, трябва да се започне отново с титриране на дозата, както е отбелязано по-горе.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Ропинирол Акорд таблетка при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти на и над 65-годишна възраст клирънсът на ропинирол е намален с около 15%. Въпреки, че не се налага коригиране на дозата, дозата трябва да се титрира индивидуално, с внимателно наблюдение на поносимостта към оптималния клиничен отговор.

Бъбречно увреждане:

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min) не се наблюдава промяна в клирънса на ропинирол, което показва, че не е необходима корекция на дозата при тази популация.

Проучване за употребата на ропинирол при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване (пациенти на хемодиализа) е показало, че се налага корекция на дозата при тези пациенти, както следва: първоначалната доза трябва да бъде 0,25 mg три пъти дневно. Допълнителното повишаване на дозата трябва да се основава на поносимостта и ефикасността. Препоръчителната максимална доза на ропинирол таблетки е 18 mg/ден при пациенти, подложени на редовна хемодиализа. Не се изискват допълнителни дози след хемодиализа (вж. точка 5.2).

Не е проучено използването на Ропинирол Акорд при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min) без редовна хемодиализа.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ропинирол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1..
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min) без редовна хемодиализа.
- Чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ропинирол Акорд се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с Паркинсонова болест. Рядко са докладвани случаи на внезапно заспиване по време на извършване на ежедневни дейности, в някои случаи без осъзнаване или предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат информирани за това и посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време



на лечението с Ропинирол Акорд. Пациентите, които са имали сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Може да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

Пациенти с тежки психиатрични или психотични разстройства или с анамнеза за тези заболявания, трябва да бъдат лекувани с допаминови агонисти, ако потенциалната полза от лечението превишава рисковете.

Разстройства на влеченията

Пациентите трябва да се проследяват редовно развитие на разстройства на влеченията. Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат информирани че поведенческите симптоми при разстройства на влеченията, като патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, склонност към ядене, преяждане, пазаруване, могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително ропинирол. Тези нарушения са съобщавани при високи дози и обикновено са обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Поради риска от хипотония, се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението, при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване (в частност коронарна недостатъчност).

Поради риска от хипотония, се препоръчва проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението, при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване (в частност коронарна недостатъчност).

Едновременното приложение на ропинирол с антихипертензивни и антиаритмични лекарства не е проучено. Трябва да се внимава, когато тези съединения се прилагат едновременно с ропинирол, поради неизвестния потенциал за възникване на хипотония, брадикардии или други аритмии.

Ропинирол не трябва да се използва за лечение на невролептична акатизия, тазикинезия (предизвикана от невролептици натрапчива склонност към ходене) или вторичен синдром на неспокойните крака (напр. причинен от бъбречна недостатъчност, анемия с недостиг на желязо или бременност).

По време на лечението с ропинирол може да се наблюдава парадоксално влошаване на синдрома на неспокойните крака, настъпващо с по-ранно начало (аугментация) и повторение на симптомите в ранните сутрешни часове (ранен сутрешен „ребаунд“). В този случай лечението трябва да се преразгледа и да се адаптира дозировката или да се вземе решение за прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Ропинирол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена степен на чернодробна недостатъчност. Появата на нежелани ефекти трябва да се наблюдава внимателно.

Този лекарствен продукт съдържа и лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



В проучване при пациенти с Паркинсонова болест, получаващи едновременно дигоксин, не се наблюдава взаимодействие, което би изисквало корекция на дозата.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ропинирол и леводопа или домперидон (лекарствен продукт, използван за лечение на гадене и повръщане), което би наложило коригиране на дозировката на тези лекарствени продукти. Домперидон антагонизира допаминергичните действия на ропинирол периферно и не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Следователно стойността му като антиеметик при пациенти, лекувани с централно действащи допаминови агонисти.

Невролептици и други централно действащи допаминови антагонисти (като сулпирид или метоклопрамид) могат да понижат ефективността на ропинирол, поради което едновременното приложение на тези лекарствени продукти трябва да се избягва.

Повишени плазмени концентрации на ропинирол са наблюдавани при пациенти, лекувани с високи дози естрогени. При пациенти, вече приемащи хормонална заместителна терапия (ХЗТ), лечението с ропинирол може да се започне по обичайния начин. Въпреки това, може да е необходима корекция на дозата на ропинирол, в съответствие с клиничния отговор, ако ХЗТ е спряна или въведена по време на лечението с него.

Ропинирол се метаболизира основно чрез изоензим цитохром-Р450 СYP 1A2.

Фармакокинетично проучване (с ропинирол в доза от 2 mg три пъти дневно при пациенти с Паркинсонова болест) показва, че ципрофлоксацин увеличава C_{max} и AUC на ропинирол съответно с 60 % и 84 %, което е свързано с потенциален риск от нежелани реакции. От това следва, че при пациенти, които вече приемат ропинирол, може да се окаже необходимо дозировката да се коригира, в случай че се започва или спира лечение с лекарства, за които се знае, че инхибират СYP 1A2 като ципрофлоксацин, еноксацин или флувоксамин.

В проучване при пациенти с Паркинсонова болест на фармакокинетичните взаимодействия на ропинирол (приеман в доза 2 mg, три пъти дневно) и теофилин, като субстрат на СYP 1A2, не са наблюдавани промени във фармакокинетиката, нито на ропинирол, нито на теофилин.

Въз основа на *in vitro* данни, ропинирол има малък потенциал да инхибира цитохрома Р450 в терапевтични дози. Следователно е малко вероятно да повлияе на фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез механизма на цитохром Р450.

Тютюнопушенето индуцира СYP1A2 метаболизма, затова ако пациентите спрат или започнат да пушат по време на лечението с ропинирол, е необходимо да се коригира дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Ропинирол Акорд при бременни жени.

Проучвания при животни сочат репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3).

Тъй като потенциалният риск за хората е неизвестен, не се препоръчва ропинирол да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за бременната жена превишава потенциалния риск за плода.

Кърмене



Ропинирол Акорд не трябва да се прилага от майки-кърмачки, тъй като може да потисне кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, лекувани с Ропинирол Акорд и страдащи от сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат информирани да се въздържат от шофиране или участие в дейности, при които нарушената бдителност може да изложи тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато не спрат подобни повтарящи се епизоди на сомнолентност (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и честота.

Следва да се отбележи, че тези нежелани реакции са докладвани в клинични изпитвания като монотерапия или като съпътстваща терапия към леводопа.

Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $1/100$ до $<1/10$); нечести (от $1/1\ 000$ до $<1/100$); редки (от $1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); много редки (от $1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Употреба при Паркинсонова болест

Във всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са представени според тежестта в низходящ ред.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Реакции на свръхчувствителност (включително уртикария, ангиоедем, обрив, сърбеж).

Психични нарушения

Чести: халюцинации

Нечести: психотични реакции (различни от халюцинации), включително делириум, заблуда, параноя.

Разстройства на влеченията

Патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност и повишено либидо, натрапчивост към разходи или пазаруване, склонност към преяждане и компулсивно хранене може да се появи при пациенти лекувани с допаминови агонисти, включително ропинирол (вж. точка 4.4).

Нарушения при проучвания на Ко-терапии:

Чести: обърканост

Нарушения на нервната система

Много чести: сомнолентност

Чести: замаяност (включително вертиго)

Нечести: внезапни епизоди на заспиване, прекомерна дневна сънливост.
Ропинирол Акорд се свързва със сънливост и рядко с епизоди на внезапно заспиване.



Нарушения при проучвания на монотерапия:

Много чести: синкоп

Нарушения при проучвания на допълнителни терапии:

Много чести: дискинезия (при пациенти в напреднал стадий на Паркинсонова болест, могат да се появят дискинезии по време на първоначалното титриране на дозата на ропинирол). По време на клинични изпитвания е показано, че намаляването на дозата на леводопа може да облекчи дискинезията (вж. точка 4.2).

Съдови нарушения

Нечести: ортостатична хипотония или хипотония, която рядко е тежка

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене

Чести: стомашни киселини

Нарушения при проучвания на монотерапия:

Чести: повръщане, коремна болка

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: чернодробни нарушения, увеличаване главно на чернодробните ензими

Общи нарушения:

Нарушения при проучвания на монотерапия:

Чести: оток на краката

Употреба при синдром на неспокойните крака

В клинични изпитвания на синдрома на неспокойните крака най-честата нежелана лекарствена реакция е гадене (приблизително 30% от пациентите). Нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки до умерени и се проявяват в началото на лечението или при увеличаване на дозата, като няколко пациенти са се оттеглили от клиничните проучвания поради нежелани лекарствени реакции.

Таблица 2 изброява нежеланите лекарствени реакции, съобщени за ропинирол в 12-седмични клинични изпитвания при $\geq 1,0\%$ по-висока честота при пациентите на плацебо, или тези, докладвани рядко, но за които е известно, че са свързани с ропинирол.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, докладвани в 12-седмични клинични проучвания за синдром на неспокойните крака (ropinirole n = 309, плацебо n = 307)

<u>Психични нарушения</u>	
Чести	нервност
Нечести:	обърканост
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Чести	синкоп, сънливост, замаяност (включително вертиго)
<u>Сърдечно-съдови нарушения</u>	
Нечести:	ортостатична хипотония, хипотония.
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	



Много чести	повръщане, гадене
Чести	коремна болка
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	
Чести	Умора

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, докладвани в други клинични изпитвания на синдрома на неспокойните крака

<u>Психични нарушения</u>	
Нечести:	халюцинации
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Чести	увеличаване, повторна поява рано сутрин (вж. точка 4.4)

Управление на нежелани лекарствени реакции

Ако пациентите получават значителни нежелани лекарствени реакции, трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако нежеланите лекарствени реакции отслабнат, може постепенно да се започне повторно титриране. Антиеметични лекарствени продукти, които не са централно действащи допаминови антагонисти, такива като домперидон, могат да бъдат използвани при необходимост.

4.9 Предозиране

Симптоматиката при предозиране на ропинирол е свързана с неговото допаминергично действие. Тези симптоми могат да бъдат облекчени чрез подходящо лечение с допаминови антагонисти като невролептици или метоклопрамид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Допаминергични агенти, допаминови агонисти
АТС код: N04BC04.

Ропинирол е неерголинов D2/D3 допаминов агонист, който стимулира стриаталните допаминови рецептори.

Паркинсонова болест

Ропинирол облекчава допаминовия дефицит, който характеризира Паркинсоновата болест чрез стимулиране на стриаталните допаминовите рецептори.

Ропинирол действа в хипоталамуса и хипофизата като инхибира секрецията на пролактин.

Синдром на неспокойните крака

Клинична ефикасност

Ропинирол таблетки трябва да се предписват само на пациенти с умерена до тежка форма на идиопатичен синдром на неспокойните крака. Умерената до тежка форма на



идиопатичен синдром на неспокойните крака обикновено се наблюдава при пациенти, които страдат от безсъние или тежък дискомфорт в крайниците.

В четирите 12-седмични проучвания за ефикасност, пациенти със синдром на неспокойните крака са били рандомизирани на ропинирол или плацебо и ефектите върху международната оценъчна скала на синдрома на неспокойните крака (IRLS) през 12-та седмица са сравнени с изходните стойности.. Средната доза на ропинирол за пациенти с умерена до тежка форма е 2,0 mg/ден. В комбиниран анализ на средна до тежка форма на синдром на неспокойните крака, от четирите 12-седмични проучвания, различието в коригираното лечение за промяната от началните стойности в международната оценъчна скала на синдрома на неспокойните крака (IRLS) през седмица 12, намереното на последно извършеното наблюдение (LOCF) да лекува популацията е било -4.0 точки (95% CI -5.6, -2.4, $p < 0.0001$; изходни стойности и седмица 12 LOCF средни IRLS точки: ропинирол 28.4 и 13.5; плацебо 28.2 и 17.4).

12-седмично плацебо-контролирано полисомнографско проучване при пациенти, страдащи от синдрома на неспокойните крака, изследва ефекта на лечението с ропинирол върху периодични движения на краката по време на сън. Наблюдава се статистически значима разлика в периодичните движения на краката по време на сън между ропинирол и плацебо от изходните стойности до 12-та седмица.

Комбиниран анализ на данни от пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака в четири 12-седмични плацебо-контролирани изпитвания е показал, че пациентите, лекувани с ропинирол, са съобщавали за значително подобрене спрямо плацебо по параметрите на Скалата на съня, според медицинския изход на проучването (Medical Outcomes Study Sleep Scale). (резултати при обхват от 0-100 с изключение на количеството сън) Разликите в коригираното лечение между ропинирол и плацебо са: нарушения на съня (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94, $p < 0.0001$), количество сън (0,7 часа, 95% CI 0,49, 0,94), $p < 0.0001$), адекватност на съня (18,6, 95% CI 13,77, 23,45, $p < 0.0001$) и дневна сънливост (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23, $p < 0.0001$).

Дългосрочната ефикасност е оценена в едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване от 26 седмици. Като цяло е трудно да се интерпретират резултатите поради взаимодействие между значителните централни лечения и високия процент липсващи данни. Поддържането на ефикасността през 26-те седмици в сравнение с плацебо, не може да се докаже

Изследване на ефекта на върху сърдечната реполяризация

Задълбочено проучване на QT-интервала, проведено при здрави мъже и жени доброволци, които са получили дози от 0,5, 1, 2 и 4 mg ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки веднъж дневно показва максимално увеличение на продължителността на QT интервала при доза от 1 mg за 3,46 милисекунди (приблизителна стойност) в сравнение с плацебо. Горната граница на едностранния 95% доверителен интервал за най-продължителен среден ефектът е по-малко от 7,5 милисекунди. Не е правена системна оценка на ефекта на ропинирол в по-високи дози. Наличните клинични данни от задълбочено проучване на QT не показват риск от удължаване на QT при дози на ропинирол до 4 mg/ден.

Рискът от удължаване на QT не може да се изключи, тъй като не е провеждано задълбочено проучване на QT интервала при дози до 24 mg/ден.

В клиничните проучвания повечето пациенти са от кавказки произход.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Бионаличността на ропинирол е приблизително 50% (36-57%). Пероралната абсорбция на ропинирол таблетки е бърза с пикови концентрации, постигнати при средно време от 1,5 часа след приема на дозата. Храната с високо съдържание на мазнини намалява скоростта на абсорбция на ропинирол, както е показано със забавяне на средното t_{max} от 2,6 часа и средно 25% намаление на C_{max} .

Разпределение

Свързването на ропинирол с плазмените протеини е ниско (10 - 40 %). Поради високата си липофилност ропинирол показва голям обем на разпределение (средно 71/kg).

Метаболизъм:

Ропинирол се елиминира предимно чрез цитохром P450 ензим CYP1A2 и неговите метаболити се екскретират предимно в урината. Основният метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ропинирол при изследване на допаминергичната функция върху животински модели.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на ропинирол е приблизително 6 часа. Няма промяна в пероралния клирънс на ропинирол след еднократно и многократно перорално приложение. Увеличението на системната експозиция (C_{max} и AUC) на ропинирол е приблизително пропорционално в рамките на терапевтичния дозов диапазон. Наблюдава се широка вариабилност в стойностите на фармакокинетичните параметри между отделните индивиди.

Бъбречно увреждане

Не се наблюдава промяна във фармакокинетиката на ропинирол при пациенти, страдащи от Паркинсонова болест с лека до умерена форма на бъбречно увреждане. При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, които са на хемодиализа, клирънсът при перорално приложение на ропинирол е намален с около 30%. Пероралният клирънс на метаболитите SKF-104 557 и SKF-89 124 са също намалени съответно с около 80% и 60%. Следователно, препоръчаната максимална доза е ограничена до 18 mg/ден при тези пациенти с Паркинсонова болест (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Ограничените фармакокинетични данни, получени при юноши (12-17 години, n = 9), показват, че системната експозиция след еднократна доза от 0,125 mg и 0,25 mg е подобна на тази, наблюдавана при възрастни (вж. също точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Прилагането на ропинирол на бременни плъхове в дози, токсични за майката води до намаляване на телесното тегло на плода при 60 mg/kg/ден (приблизително два пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната доза при хората), увеличена смъртност на плода при 90 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната доза при хора) и малформации на пръстите при 150 mg/kg/ден (приблизително 5 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната доза при хората). Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове при 120 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната доза при хората) и няма индикации за ефект върху развитието при зайци.



Токсикология

Токсикологичният профил по принцип се определя от фармакологичната активност на ропинирол: промени в поведението, хипопрولاктинемия, понижаване на кръвното налягане и сърдечната честота, птоза и саливация. Само при плъх албинос е наблюдавана дегенерация на ретината при дългосрочно проучване при най-висока доза (50 mg/kg/ден), и вероятно е свързано с увеличена експозиция на светлина.

Генотоксичност

Не е наблюдавана генотоксичност в обичайния набор от *in vitro* и *in vivo* тестове.

Канцерогенност

В проведени двугодишни проучвания при мишки и плъхове с дози до 50 mg/kg/ден не е имало доказателства за карциногенен ефект при мишките. При плъхове, единствено свързаните с приема на ропинирол лезии са хиперплазия на Лайдиговите клетки и аденом в тестисите в резултат на хипопрولاктинемичния му ефект. Счита се, че тези лезии са видовоспецифични и не представляват риск по отношение на клиничната употреба на ропинирол.

Фармакологична безопасност

In vitro изследвания са показали, че ропинирол инхибира hERG-медираните канали. Стойността на IC50 е поне 5 пъти по-висока от очакваната максимална плазмена концентрация при пациенти, лекувани с най-високата препоръчвана доза (24 mg/дневно), вж. точка. 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

За 0,25 mg

Опадрай бял (13B58802): хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80.

За 0,5 mg

Опадрай жълт (03B82930): хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, железен оксид жълт (E172), индиго кармин алуминиев лак (E132), железен оксид червен (E172).

За 1 mg

Опадрай зелен (03B51430): хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, железен оксид жълт E172, индиго кармин алуминиев лак (E132).

За 2 mg

Опадрай розов (03B54094): хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, железен оксид жълт (E172), железен оксид червен (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25С

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетки, опаковани в алуминиеви блистери.

Всяка блистерна лента съдържа 7 таблетки.

Опаковки от 3 или 6 блистери в кутия (За 0.25 mg, 0.5 mg и 1 mg).

Опаковки от 3 или 9 блистера в кутия (За 2 mg)

Таблетките са опаковани и в бутилки HDPE. Всяка бутилка съдържа 21 или 84 таблетки и силикагел в метална кутия.

По една бутилка в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Ltd.

Sage House 319, Pinner Road

North Harrow Middlesex HA1 4 HF

Обединено Кралство

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

За 0,25 mg - 20120042

За 0,5 mg - 20120041

За 1 mg - 20120043

За 2 mg - 20120044

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

19.01.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2013

