

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рапонер 2 mg таблетки с удължено освобождаване
Raponer 2 mg prolonged-release tablets

Рапонер 4 mg таблетки с удължено освобождаване
Raponer 4 mg prolonged-release tablets

Рапонер 8 mg таблетки с удължено освобождаване
Raponer 8 mg prolonged-release tablets

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към Рег. № 20120231133135 |
| Разрешение № ВЦИМА(Н) - 56567-6 |
| Одобрение № / 04.11.2021 |

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рапонер 2 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 2 mg ропинирол (*ropinirole*), като ропинирол хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване от 2 mg съдържа 64,97 mg лактоза монохидрат.

Рапонер 4 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg ропинирол (*ropinirole*), като ропинирол хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване от 4 mg съдържа 59,12 mg лактоза монохидрат

Рапонер 8 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 8 mg ропинирол (*ropinirole*), като ропинирол хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване от 8 mg съдържа 55,88 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Рапонер с удължено освобождаване съдържа около 0,2 mg глюкоза (съставка на малтодекстрина) и 50 mg хидрогенирано рициново масло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Рапонер 2 mg таблетки с удължено освобождаване:

Розова, пъстра, овална таблетка, 16,0 x 8,20 mm, с 2x гравирани от едната страна.

Рапонер 4 mg таблетки с удължено освобождаване:

Кафява, пъстра, овална таблетка, 16,0 x 8,20 mm, с 4x гравирани от едната страна.

Рапонер 8 mg таблетки с удължено освобождаване:

Тъмнорозова, с мозаечна структура, овална таблетка, 16,0 x 8,20 mm, с 8x гравирани от едната страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на болест на Паркинсон 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).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчва се индивидуално титриране на дозата съобразно ефикасността и поносимостта. Рапонер таблетки с удължено освобождаване трябва да се приемат веднъж дневно, по едно и също време всеки ден. Таблетките с удължено освобождаване могат да бъдат приемани със или без храна (вж. точка 5.2).

Рапонер таблетки с удължено освобождаване трябва да се поглъщат цели и не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят.

Начално титриране

Началната доза ропинирол таблетки с удължено освобождаване е 2 mg веднъж дневно през първата седмица; след това трябва да се повиши до 4 mg веднъж дневно от втората седмица на лечението. Терапевтичен отговор може да се наблюдава при доза от 4 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно.

Пациенти, при които лечението започне с доза от 2 mg дневно ропинирол таблетки с удължено освобождаване и при които се появят нежелани реакции, които не могат да понесат, може да имат полза от преминаване към лечение с ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки при по-ниска дневна доза, разделени на три равни приема.

Терапевтичен режим

Пациентите трябва да бъдат поддържани с най-ниската доза ропинирол таблетки с удължено освобождаване, при която е постигнат симптоматичен контрол.

Ако при доза от 4 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно не е постигнат или не се поддържа задоволителен симптоматичен контрол, дневната доза може да бъде повишавана с 2 mg седмично или на по-дълги интервали до достигане на доза от 8 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно.

Ако при доза от 8 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно все още не е постигнат или не се поддържа задоволителен симптоматичен контрол, дневната доза може да бъде повишавана с 2 mg до 4 mg на две седмици или на по-дълги интервали. Максималната дневна доза ропинирол таблетки с удължено освобождаване е 24 mg.

Препоръчва се на пациентите да се предписва минималният брой ропинирол таблетки с удължено освобождаване, необходими за достигане на необходимата доза, като се използва най-високата налична концентрация на ропинирол таблетки с удължено освобождаване.

При прекъсване на лечението за един ден или повече, трябва да се обмисли повторно започване на титриране на дозата (вж. по-горе).



Когато Рапонер таблетки с удължено освобождаване се прилагат като съпътстваща терапия към леводопа, може да е необходимо дозата на леводопа да се понижи постепенно в зависимост от клиничния отговор. При клинични изпитвания дозата на леводопа е понижавана постепенно с приблизително 30% при пациенти, приемащи едновременно ропинирол таблетки с удължено освобождаване.

При пациенти с напреднала болест на Паркинсон, които приемат ропинирол таблетки с удължено освобождаване в комбинация с L-dopa може да се наблюдава дискинезия при началното титриране на ропинирол таблетки с удължено освобождаване. При клинични проучвания е показано, че понижаване на дозата на L-dopa може да облекчи дискинезията (вж. също точка 4.8 Нежелани реакции).

При преминаване от лечение с друг допаминов агонист към ропинирол, преди започване на лечение с ропинирол, трябва да бъдат следвани препоръките на Притежателя на разрешението за употреба за спиране на лечението.

Подобно на останалите допаминови агонисти, лечението с ропинирол трябва да се преустановява постепенно чрез понижаване на дневната доза за период от една седмица (вж. точка 4.4).

Преминаване от ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки към Рапонер таблетки с удължено освобождаване

Пациентите могат да преминат веднага от ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки към Рапонер таблетки с удължено освобождаване. Дозата на Рапонер таблетки с удължено освобождаване трябва да се базира на общата дневна доза ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки, приемана от пациента. Таблицата по-долу показва препоръчителната доза на Рапонер таблетки с удължено освобождаване за пациенти, които преминават към това лечение от лечение с ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки:

Преминаване от лечение с ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки към Рапонер таблетки с удължено освобождаване

| Ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки Обща дневна доза (mg) | Рапонер таблетки с удължено освобождаване Обща дневна доза (mg) |
|---|--|
| 0,75 – 2,25 | 2 |
| 3 – 4,5 | 4 |
| 6 | 6 |
| 7,5 – 9 | 8 |
| 12 | 12 |
| 15 – 18 | 16 |
| 21 | 20 |
| 24 | 24 |

След преминаване към прием на Рапонер таблетки с удължено освобождаване, дозата може да бъде коригирана в зависимост от терапевтичния отговор (вж. по-горе “Начално титриране” и “Терапевтичен режим”).

Прекратяване на лечението

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром (вж. точка 4.4).



Педиатрична популация

Употребата на Рапонер таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти на 65 и повече години клирънсът на ропинирол е намален с около 15%. Въпреки, че адаптиране на дозата не е необходимо, дозата ропинирол трябва да бъде титрирана индивидуално с внимателно наблюдаване на поносимостта до достигане на оптимален клиничен отговор. При пациенти на 75 и повече години може да се обмисли по-бавно титриране в началото на лечението.

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 необходимо коригиране на дозата при тази популация.

Проучване за употребата на ропинирол при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (пациенти на хемодиализа) показва, че коригиране на дозата е необходимо, както следва: препоръчителната начална доза ропинирол е 2 mg веднъж дневно. Последващо повишаване на дозата трябва да се основава на поносимостта и ефикасността. Препоръчителната максимална доза ропинирол е 18 mg/ден при пациенти подложени на редовна хемодиализа. Не са необходими допълнителни дози след хемодиализа (вж. точка 5.2).

Употребата на ропинирол при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), които не провеждат редовна хемодиализа не е проучвана.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ропинирол е свързан със сънливост и случаи на внезапно заспиване, по-специално при пациенти с Паркинсонова болест. Съобщава се за внезапно заспиване по време на извършване на ежедневни дейности, които в някои случаи настъпват без предупредителни признаци (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани за това и да бъдат посъветвани да подхождат с внимание докато шофират или работят с машини по време на лечението с ропинирол. Пациентите, при които са се появявали сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване трябва да избягват да шофират или да работят с машини. Може да се обсъди понижаване на дозировката или преустановяване на лечението.

Пациентите със сериозни психични или психотични разстройства, или с анамнеза за такива разстройства не трябва да бъдат лекувани с допаминови агонисти, освен ако възможните ползи надвишават рисковете.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани редовно за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и тези, които се грижат за тях, трябва да бъдат информирани за възможността от поява на симптоми на поведенчески нарушения, свързани с контрола на импулсите при лечение с допаминови агонисти, включително Рапонер, като патологична

DK/H/2043/001-005/MAH transfer



склонност към хазарт, хиперсексуалност, повишено либидо, компулсивни разходи или пазаруване, склонност към преяждане и компулсивно хранене. При развитие на такива симптоми трябва да се обмисли понижаване на дозата или съответно постепенно прекратяване.

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

Съобщава се за синдром на допамина дисрегулация (DDS).

Таблетките Рапонер са създадени с цел освобождаване на лекарственото вещество в продължение на 24 часа. При бързо преминаване през стомашно-чревния тракт, може да има риск от непълно освобождаване на лекарственото вещество, и остатъци от него да преминат в изпражненията.

Невролептичен малигнен синдром

При внезапното спиране на допаминергичното лечение са описани симптоми, от които се предполага появата на невролептичен малигнен синдром. Ето защо е препоръчително лечението да се прекратява постепенно (вж. точка 4.2).

Синдром на отнемане на допаминов агонист (Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

За DAWS се съобщава при допаминовите агонисти, включително ропинирол (вж. точка 4.8). За да се прекрати лечението при пациентите с болест на Parkinson, ропинирол трябва да се намали (вж. точка 4.2). Ограничени данни показват, че пациентите с разстройства в контрола на импулсите и такива, приемащи висока дневна доза и/или високи кумулативни дози от допаминови агонисти, може да са изложени на по-висок риск от развитие на DAWS. Симптомите на отнемане може да включват апатия, безпокойство, депресия, умора, изпотяване и болка, и не се повлияват от леводопа. Преди намаляването или прекратяване на приема на ропинирол, пациентите трябва да бъдат информирани за потенциални симптоми на отнемане. По време на намаляването и прекратяването на приема на лекарството, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани. В случай на тежко изразени и/или персистиращи симптоми на отнемане, може да бъде обсъдено временно повторно приложение на ропинирол в най-ниската ефективна доза.

Халюцинации

Халюцинациите са известни като нежелана реакция на лечението с допаминови агонисти и леводопа. Пациентите трябва да бъдат информирани, че е възможно да се появят халюцинации.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Глюкоза (съставка на малтодекстрина)

Пациенти с рядка глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Рициново масло

Може да причини стомашно неразположение и диария.

Натрий



Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка с удължено освобождаване, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ропинирол и леводопа или домперидон, което би наложило коригиране на дозировката на някое от лекарствата.

Невролептиците и други централно активни допаминови антагонисти като сулпирид или метоклопрамид могат да намалят ефикасността на ропинирол и затова едновременната употреба на тези лекарства трябва да се избягва.

Повишени плазмени концентрации на ропинирол са наблюдавани при пациенти, лекувани с високи дози естрогени. При пациенти на хормоно-заместителна терапия лечението с ропинирол може да започне по обичайния начин. Обаче, ако хормоно-заместителната терапия бъде спряна или въведена по време на лечението с ропинирол, може да се наложи коригиране на дозировката на ропинирол в съответствие с клиничното повлияване.

Ропинирол се метаболизира основно чрез изоензим цитохром P450 CYP 1A2. Фармакокинетично проучване (с ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки 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 %, 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 CYP 1A2 като ципрофлоксацин, еноксацин или флувоксамин.

В проучване при пациенти с Паркинсонова болест на фармакокинетичните взаимодействия на ропинирол (с ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки от 2 mg, три пъти дневно) и теофилин, като субстрат на CYP 1A2, не са наблюдавани промени във фармакокинетиката нито на ропинирол, нито на теофилин.

Известно е, че тютюнопушенето индуцира CYP 1A2 метаболизма, поради това, ако пациентът започва или спира тютюнопушене по време на лечението с ропинирол, може да се наложи адаптиране на дозата.

При пациенти, приемащи комбинация от антагонист на витамин К и ропинирол, са съобщавани случаи на дисбаланс в INR. Има основания за повишен клиничен и биологичен надзор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на ропинирол по време на бременност. Концентрациите на ропинирол могат постепенно да се увеличават по време на бременност (вж. точка 5.2).

Изпитвания върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Тъй като потенциалният риск за хората не е известен, препоръчва се ропинирол да не се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза за пациента превишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Ропинирол не трябва да се прилага по време на кърмене, тъй като може да потисне лактацията.

Фертилитет

DK/H/2043/001-005/MAH transfer



Няма данни за влиянието върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, лекувани с ропинирол, при които се появят сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от шофиране или от дейности, при които нарушаване на вниманието може да постави тях самите или други хора в риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато сънливостта и повтарящите се епизоди на внезапно заспиване не бъдат преодолени (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системи и органи и по честота. Пояснено е дали нежеланите реакции са съобщавани по време на клиничните изпитвания като монотерапия или като комбинирана терапия с леводопа.

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

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща тежест.

Следните нежелани реакции са съобщавани както в клинични изпитвания при пациенти с болест на Паркинсон, приемащи ропинирол таблетки с удължено освобождаване или филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки в дози до 24 mg дневно, така и в постмаркетингови съобщения:

| | При монотерапия | При комбинирана терапия |
|--------------------------------------|---|-------------------------|
| <i>Нарушения на имунната система</i> | | |
| С неизвестна честота | Реакции на свръхчувствителност (включително уртикария, ангиоедем, обрив, пруритус) | |
| <i>Психични нарушения</i> | | |
| Чести | Халюцинации | |
| | | Обърканост |
| Нечести | Психотични реакции (освен халюцинации) вкл. делириум, делюзия, параноя | |
| С неизвестна честота | Патологична страст към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или купуване, обилно хранене или компулсивно хранене могат да възникнат при пациенти, лекувани с допаминови агонисти включително ропинирол (вж.точка 4.4) | |
| | Агресия* | |
| | Синдром на допаминова дисрегулация | |
| <i>Нарушения на нервната система</i> | | |
| Много чести | Сънливост | Сънливост** |
| | Синкоп | Дискинезия** |



| | | |
|---|---|--------------------------------------|
| Чести | Замаяност (включително вертиго) Внезапно заспиване | |
| Нечести | Прекомерна сънливост през деня | |
| Съдови нарушения | | |
| Чести | | Ортостатична хипотония, хипотония |
| Нечести | Ортостатична хипотония, хипотония | |
| Стомашно-чревни нарушения | | |
| Много чести | Гадене | Гадене**** |
| Чести | Запек, киселини в стомаха | |
| | Повръщане, болка в корема | |
| Хепатобилиарни нарушения | | |
| С неизвестна честота | Реакции от страна на черния дроб, главно повишени чернодробни ензимни показатели | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | |
| Чести | Периферен оток | |
| | Оток на краката | |
| С неизвестна честота | Синдром на отнемане на допаминов агонист, включително апатия, тревожност, депресия, умора, изпотяване и болка. | |

* Агресия е свързана с психотични реакции и компулсивни симптоми.

** Сънливост е съобщавана много често в клинични изпитвания с добавъчна терапия с форми с незабавно освобождаване и често в клинични изпитвания с добавъчна терапия с форми с удължено освобождаване.

*** При пациенти с напреднала болест на Паркинсон, дискинезии може да възникнат по време на първоначалното титриране на ропинирол. Клинични изпитвания показват, че понижаването на дозата на леводопа може да подобри дискинезията (вж. точка 4.2).

**** Гадене е съобщавано много често в клинични изпитвания с добавъчна терапия с форми с незабавно освобождаване и често в клинични изпитвания с добавъчна терапия с форми с удължено освобождаване.

Синдром на отнемане на допаминов агонист

Могат да настъпят двигателни нежелани реакции при понижаване на дозата или прекратяване на приема на допаминови агонисти, включително и на ропинирол (вж. точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптомите при предозиране на ропинирол са свързани с допаминергичната му активност. Тези симптоми могат да се облекчат с подходящо лечение с допаминови антагонисти като невролептици или метоклопрамид.
DK/H/2043/001-005/MAH transfer



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминергичен агент, допаминов агонист.
АТС код: N04BC04.

Механизъм на действие

Ропинирол е неерголинов D2/D3 допаминов агонист, който стимулира допаминовите рецептори в стриатума.

Ропинирол облекчава недостига на допамин, с който се характеризира болестта на Паркинсон, като стимулира допаминовите рецептори в стриатума.

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

Клинична ефикасност и безопасност

Тридесет и шест седмично, двойно-сляпо, тристепенно кръстосано изпитване, проведено при 161 пациенти с болестта на Паркинсон в ранна фаза, е показало, че монотерапията с ропинирол таблетки с удължено освобождаване е с не по-малка ефикасност в сравнение с ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки по отношение на първичната крайна точка - разлики в лечението при промяна от началните стойности в Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) двигателен скор (установена е 3-степенна граница на не по-ниска значимост по UPDRS двигателен скор). Коригираната средна разлика между ропинирол таблетки с удължено освобождаване и ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки в крайната точка на изпитването е била -0,7 пункта (95 % CI: [-1,51; 0,10], p = 0,0842).

След преминаване за една нощ на сходна доза от алтернативната таблетна форма не е наблюдавана разлика в профила на нежеланите събития и при по-малко от 3 % от пациентите е била необходима корекция на дозата (всички дозови корекции са повишения с едно дозово ниво. При нито един пациент не се е наложило намаляване на дозата).

Двадесет и четири седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово изпитване, на ропинирол таблетки с удължено освобождаване при пациенти с болестта на Паркинсон, при които не е постигнат оптимален контрол с леводопа, е показало клинично и статистически значимо превъзходство над плацебо по отношение на първичната крайна точка - промяна от началните стойности във времето на бодърстване "off" (коригирана средна разлика в лечението -1,7 часа (95 % CI: [-2,34; -1,09], p < 0,0001). Тези резултати са потвърдени от вторични параметри на ефикасност промяна от началното ниво в общото време на бодърстване "on" (+1,7 часа (95 % CI: [1,06; 2,33], p < 0,0001) и общото време на бодърстване "on" без обезпокоителни дискинезии (+1,5 часа (95 % CI: [0,85; 2,13], p < 0,0001). Важно е да се подчертае, че не е наблюдавано повишаване от началните стойности в общото време на бодърстване "on" с обезпокоителни дискинезии, нито по данните от дневните карти, нито по параметрите от UPDRS.

Проучвания на ефекта на ропинирол върху сърдечната реполяризация

При обстойно проучване на QT интервала проведено при здрави доброволци - мъже и жени, получаващи дози от 0,5 mg, 1 mg, 2 mg и 4 mg ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки веднъж дневно показват максимално нарастване на QT интервала при доза от 1 mg с 3,46 милисекунди (приблизителна стойност) в сравнение с плацебо. Горната граница на едностранния 95 %-ов доверителен интервал за най-високия среден



ефект е по-малко от 7,5 милисекунди. Ефектът от ропинирол при по-високи дози не е оценяван систематично.

Наличните данни от задълбоченото проучване на QT интервала не показват риск от удължаване на QT интервала при дози на ропинирол до 4 mg/ден. Риск от удължаване на QT интервала не е изключен, тъй като задълбочено QT проучване при дози до 24 mg/ден не е провеждано.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на ропинирол е приблизително 50 % (36 – 57 %). След перорално приложение на ропинирол таблетки с удължено освобождаване плазмените му концентрации се повишават бавно със средно време до достигане на C_{max} между 6 и 10 часа.

При проучвания за установяване на равновесните концентрации при 25 пациента с болест на Паркинсон, получаващи 12 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно, богатата на мазнини храна повишава системната експозиция на ропинирол, както е показано със средно 20 % в нивата на AUC и средно с 44 % C_{max} . T_{max} е било забавено с 3,0 часа. Обаче, тези промени е малко вероятно да бъдат клинично значими (напр. увеличаване на честота на нежеланите реакции).

Системната експозиция на ропинирол е сравнима за ропинирол таблетки с удължено освобождаване и ропинирол филмирани (с незабавно освобождаване) таблетки, при една и съща дневна доза.

Разпределение

Степента на свързване на ропинирол с плазмените протеини е ниско (10 - 40 %). Съответно на високата си липофилност, ропинирол показва голям обем на разпределение (приблизително 7 l/kg).

Биотрансформация

Ропинирол се метаболизира главно от CYP1A2 и метаболитите му се екскретират основно с урината. Основният метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ропинирол при животински модели на допаминергичната функция.

Елиминиране

Ропинирол се изчиства от системното кръвообращение със среден елиминационен полуживот приблизително 6 часа. Увеличението на системната експозиция (C_{max} и AUC) на ропинирол е приблизително пропорционално в рамките на терапевтичния дозов диапазон. Не са наблюдавани промени в пероралния клирънс на ропинирол след еднократно и многократно перорално приложение. Наблюдавани са големи индивидуални разлики във фармакокинетичните параметри. След редовно приложение на ропинирол таблетки с удължено освобождаване индивидуалната вариабилност на C_{max} е между 30 % и 55 % и на AUC е между 40 % и 70 %.

Бъбречно увреждане

Не е наблюдавана промяна във фармакокинетичните параметри на ропинирол при пациенти с болест на Паркинсон с леко до умерено тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност подложени на редовна хемодиализа пероралния клирънс на ропинирол е понижен до около 30 %. Пероралния клирънс на метаболитите SKF-104557 и SKF-89124 също е намален с около 80 % и 60 % съответно. Следователно, препоръчителната максимална доза е ограничена до 18 mg/ден при тези пациенти с болест на Паркинсон (вж. точка 4.2).



Бременност

Предполага се, че физиологичните промени в бременността (включително намалената активност на CYP1A2) постепенно водят до повишена системна експозиция на ропинирол при майката (вж. точка 4.6).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност

Приложението на ропинирол при бременни плъхове, в токсични за майката дози, е довело до намаление на телесната маса на плода при доза 60 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти AUC при максималната доза при хора), увеличена смъртност на плода при доза 90 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти AUC при максималната доза при хора) и малформации на пръстите при доза 150 mg/kg/ден (приблизително 5 пъти AUC при максималната доза при хора). При доза от 120 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти AUC при максималната доза при хора) не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове, а също така не са установени проблеми с развитието при зайци.

Токсикология

Токсикологичният профил по принцип се определя от фармакологичното действие на ропинирол: промени в поведението, хипопрولاктинемия, понижаване на кръвното налягане и сърдечната честота, гтоза и слюноотделяне. Само при плъх албинос е наблюдавана дегенерация на ретината при дългосрочно проучване при най-високата доза (50 mg/kg/ден), вероятно свързана с увеличена експозиция на светлина.

Генотоксичност

В поредица от обичайни изследвания *in vitro* и *in vivo* не е наблюдавана генотоксичност.

Карциногенност

В проведени двугодишни проучвания с дози до 50 mg/kg/ден при мишки и плъхове не е установен карциногенен ефект при мишките. При плъховете, единствените свързани с лекарството лезии са хиперплазия на Лайдиговите клетки и аденом в тестисите в резултат на хипопрولاктинемичния ефект на ропинирол. Счита се, че тези лезии са видовоспецифични и не представляват риск по отношение на клиничната употреба на ропинирол.

Фармакология на безопасността

In vitro проучвания показват, че ропинирол инхибира hERG-медираните потоци. IC₅₀ е 5-пъти по-висока от очакваната максимална плазмена концентрация при пациенти лекувани с най-високите препоръчвани дози (24 mg/ден), вижте точка 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Малтодекстрин (сдържа глюкоза)
Лактоза монохидрат
Хидрогенирано рициново масло
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Пигментна смес:

Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Лактоза монохидрат
DK/H/2043/001-005/MAH transfer



Черен железен оксид (E172) (само при Рапонер 4 mg и 8 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Видове опаковки:

Опаковки от 21, 28, 30, 42, 56, 84 и 90 таблетки с удължено освобождаване в блистери (алуминий/алуминий)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2 mg - Рег. № 20120231
4 mg - Рег. № 20120233
8 mg - Рег. № 20120235

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

Дата на първо разрешаване: 04.05.2012 г.
Дата на последно подновяване: 27.04.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

