



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ropinir филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа съответно 0.5 mg / 1.0 mg / 2.0 mg ropinirole (под формата на hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества виж т.6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с кръгла, двойноизпъкнала форма.

Таблетките са различни на цвят в зависимост от концентрацията на лекарственото вещество в тях:

*Ropinir 0.5 mg* – жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гладки от двете страни

*Ropinir 1.0 mg* – зелени, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гладки от двете страни

*Ropinir 2.0 mg* – светлорозови, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гладки 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 L-Dopa.
- комбинирана терапия с L-Dopa, когато в хода на заболяването ефектът на L-Dopa се изчерпва или става непостоянен, и се появяват флукуации (феномени на изчерпване или "on-off" двигателни феномени).

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се титриране на индивидуалната дозировка съобразно клиничното повлияване и поносимост.

Ropinirole 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 дозировка трябва да бъде 0.25 mg три пъти дневно в продължение на една седмица. След това дозировката трябва да се увеличи с по 0.25 mg три пъти дневно съгласно следната схема:

Седмица	1	2	3	4
Единична доза (mg)	0.25	0.5	0.75	1.0
Обща дневна доза (mg)	0.75	1.5	2.25	3.0



### *Терапевтичен режим*

След началното титриране може да се приложи седмично увеличение на дозата с по 0.5 до 1.0 mg три пъти дневно (1.5 – 3 mg/ден).

Терапевтично повлияване може да се наблюдава при дози между 3 и 9 mg/ден. В случай че не се постигне или поддържа адекватен контрол на симптоматиката, дозата на ropinirole може да бъде повишена до максимум 24 mg/ден. Влиянието на дозировки над 24 mg/ден не е проучвано. Когато ropinirole се прилага като допълващо лечение към L-Дора, дозировката на L-Дора може постепенно да се намали с около 20 %.

При преминаване от друг допаминов агонист на ropinirole, преди началото на терапията с ropinirole трябва да се следват указанията на производителя за прекъсване приема на предходното лекарство.

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

### *Пациенти в напреднала възраст*

При пациенти над 65-годишна възраст клирънсът на ropinirole е намален.

Увеличаването на дозировката на ropinirole трябва да бъде постепенно и да се титрира съобразно повлияването.

### *Пациенти с увредена бъбречна функция*

При пациенти с Паркинсонова болест и леко до умерено тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-50 ml/min) не е наблюдавана промяна в клирънса на ropinirole, което показва, че при тази популация не е необходимо коригиране на дозировката.

### *Деца и юноши*

Не е препоръчителна употребата на ropinirole при деца под 18 години, поради недостатъчни данни за безопасност и ефективност.

## **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към ropinirole или към някое от помощните вещества.

Не се препоръчва приложението на ropinirole при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) или на чернодробната функция.

## **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

### *Специални предупреждения*

Рядко са докладвани случаи на внезапно заспиване по време на извършване на ежедневни дейности (виж т.4.7 и т.4.8). Докладвано е, че някои от тези епизоди са настъпили без предупредителни признаци или явна дневна сънливост. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират и да избягват други опасни дейности. В случаите, за които има данни, пациентите се възстановяват след намаляване на дозировката или спиране на лекарството; при настъпване на такова събитие трябва да се обсъди намаляване на дозировката или спиране на лекарството. В повечето случаи пациентите са приемали и друго лекарство с потенциално седативни свойства. Поради възможни адитивни ефекти трябва да се подхожда



внимателно при пациенти, приемащи други седативни лекарства или алкохол успоредно с ropinirole.

Пациенти с психотични разстройства могат да бъдат лекувани с допаминови агонисти само ако потенциалната полза от лечението превишава възможните рискове.

Неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### *Предпазни мерки*

Тежко сърдечно-съдово заболяване (по-специално, коронарна недостатъчност).

Препоръчва се наблюдение на кръвното налягане, особено в началото на лечението (поради риск от ортостатична хипотония).

Внимание се изисква и при лечението на пациенти с чернодробни увреждания.

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

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ropinirole и L-Dopa или domperidone (антиеметик), което би наложило коригиране на дозировката на някое от лекарствата.

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

Ropinirole се метаболизира основно чрез изоензим цитохром-P450 CYP 1A2.

Фармакокинетично проучване при пациенти с Паркинсонова болест показва, че ciprofloxacin увеличава  $C_{max}$  и AUC на ropinirole съответно с 60 % и 84 %, което е свързано с потенциален риск от нежелани реакции. От това следва, че при пациенти, които вече приемат ropinirole, 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 ciprofloxacin, efoxacin или fluvoxamine.

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

Тютюнопушенето индуцира CYP1A2 метаболизма, затова ако пациента спре или започне да пуши, е необходимо да се коригира дозата ropinirole.

Невролептици и други централно действащи допаминови антагонисти (sulpiride или metoclopramide) могат да понижат ефективността на ropinirole, поради което едновременното им приложение трябва да се избягва.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

В изпитвания с лабораторни животни, приложението на ropinirole при бременни плъхове, в токсични за майката дози, е довело до намаляване телесната маса на плода при доза 60 mg/kg, увеличение на смъртността на плода при доза 90 mg/kg и малформация на пръстите при доза 150 mg/kg. При доза от 120 mg/kg не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове, също така



не са установени проблеми с развитието на плода при зайци. Не са провеждани изпитвания с ropinirole по време на бременност при хора. Поради това ropinirole не трябва да се прилага по време на бременност. Ако по време на лечение с ropinirole настъпи бременност, трябва да се потърси специализирана консултация.

#### *Кърмене*

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

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Съобщавани са редки случаи на внезапно заспиване. Възможно е тези епизоди да бъдат животозастрашаващи в зависимост от обстоятелствата, а в някои случаи са настъпвали без никакви предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да избягват други потенциално опасни дейности.

При настъпване на такова събитие трябва да се обсъди намаляване на дозировката или спиране на лечението с ropinirole. В повечето случаи пациентите са приемали и друго лекарство с потенциално седативно свойство.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е дозозависима. Данните, въз основа на които става класифицирането им, са от клинични или постмаркетингови проучвания.

##### ***Много често (> 1/10)***

- стомашно-чревни нарушения – гадене, повръщане
- нарушения на нервната система – синкоп, дискинезия, сомноленция (сънливост) - при дози до 24 mg/дневно

##### ***Чести (> 1/100, < 1/10)***

- стомашно-чревни нарушения – абдоминална болка, киселини в стомаха
- психични нарушения – смущения, обърканост, халюцинации, нервност
- нарушения на нервната система – синкоп, сомноленция, умора, изтощение, гадене и виене на свят (при дози 3 - 4 mg/дневно).

##### ***Нечести (> 1/1 000, < 1/100)***

- психични нарушения – повишено либидо
- съдови нарушения – хипотония, ортостатична хипотония

##### ***Много редки (< 1/10 000)***

- хепато-билиарни нарушения – чернодробни реакции, характеризиращи се с повишени нива на чернодробните ензими

Както и при останалите допаминергични лекарства в пострегистрационния период, рядко са съобщавани силно изразена сънливост и/или внезапно заспиване, в някои случаи по време на шофиране. Пациентите, при които са налице тези явления, не могат да устоят на силното желание за сън и при събуждането може да не си спомнят да са чувствали умора преди заспиването. В повечето случаи пациентите са приемали съпътстващо лекарство с потенциално седативно свойство. Няма ясна връзка между терапевтичната доза или продължителността на лечението и настъпването на симптомите.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при комедикация с L-Дора са дискинезия, гадене, халюцинации и обърканост, киселини в стомаха.



#### 4.9. Предозиране

Няма данни за предозиране с ropinirole. Очаква се симптоматиката при предозиране на ropinirole да е свързана с неговото допаминергично действие. Тези симптоми могат да бъдат облекчени чрез подходящо лечение с допаминови антагонисти като невролептици или metoclopramide.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: N04BC 04

Фармакотерапевтична група: неерголинов допаминергичен агонист

Паркинсоновата болест се характеризира с отчетлив допаминов дефицит в системата nigra striata. Ropinirole намалява този дефицит чрез стимулиране на стриаталните допаминови рецептори.

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

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

##### *Абсорбция*

Резорбцията на ropinirole при перорален прием е бърза. Бионаличността на ropinirole е приблизително 50 % (36 до 57 %) и средните максимални концентрации на лекарството се достигат за средно време от 1,5 часа след приема на дозата. Наблюдава се широка вариабилност в стойностите на фармакокинетичните параметри между отделните пациенти. Увеличението на системната експозиция ( $C_{max}$  и AUC) след еднократен прием е пропорционално на увеличението на дозата в рамките на терапевтичния дозов диапазон.

##### *Разпределение*

Свързването на лекарството с плазмените протеини е ниско (10 – 40 %). Поради високата си липофилност ropinirole показва голям обем на разпределение (средно 6,7 l/kg в диапазон 3,4 до 19,5 l/kg).

##### *Метаболизъм*

Оксидативният метаболизъм на ropinirole се осъществява главно от изоензима cytochrome-P450 CYP1A2. Ropinirole се екскретира предимно в урината под формата на метаболити. Главният метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ropinirole в животински модели на допаминергичната функция.

##### *Елиминиране*

Непроменения ropinirole и неговите метаболити главно се екскретират чрез бъбреците. Елиминира се от системната циркулация със средно време на полуживот около 6 часа (диапазон 3,4 – 10,2 часа) и явен клирънс след перорален прием 58,7 l/h (диапазон 18,5 – 132 л/ч).

При пациенти в напреднала възраст е възможна редукция на системния клирънс с около 30 %.

При пациенти с лека или умерена степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min), не са наблюдавани промени във фармакокинетиката на ropinirole.

#### 5.3. Предклинични данни за безопасност



### Обща токсикология

Токсикогичният профил по принцип се определя от фармакологичното действие на лекарството (промени в поведението, хипопрولاктинемия, понижаване на кръвното налягане и сърдечната честота, птоза и саливация). Само при плъх албинос е наблюдавана дегенерация на ретината при висока доза (50 mg/kg), вероятно асоциирана с увеличена експозиция на светлина.

### Генотоксичност

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

### Карциногенност

В проведени двугодишни проучвания с дози до 50 mg/kg 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 goriniprole. Счита се, че тези лезии са видовоспецифични и не представляват риск по отношение на клиничната употреба на goriniprole.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Таблетките с различна концентрация на goriniprole се различават по цвят. Поради тази причина съставът на филмовото покритие при различните концентрации е различен.

Съставът на таблетките и вариациите на филмовото покритие са представени в таблицата по-долу.

Помощно вещество	Филмирана таблетка от 0.5 mg жълти на цвят	Филмирана таблетка от 1,0 mg зелена на цвят	Филмирана таблетка от 2,0 mg светлорозова на цвят
<b>Сърцевина на таблетка</b>			
Cellulose, Microcrystalline (Avicel PH 101)	54.25 mg	54.25 mg	54.25 mg
Lactose Monohydrate	54.25 mg	54.25 mg	54.25 mg
Croscarmellose sodium	4.50 mg	4.50 mg	4.50 mg
Hypromellose (5cps)	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
Cellulose, Microcrystalline (Avicel PH 102)	34.43 mg	33.86 mg	32.72 mg
Magnesium Stearate	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
<b>Филмово покритие</b>			
Hypromellose (6cps)	2.40 mg	3.00 mg	2.382 mg
Titanium Dioxide (E171)	1.80 mg	-	1.90 mg
Macrogol 400	0.70 mg	0.40 mg	0.70 mg
Ferric Oxide Red (E172)	-	-	0.013 mg
Ferric Oxide Yellow (E172)	0.100 mg	-	0.005 mg
Spectracol Green	-	1.600 mg	-
<b>Общо тегло на</b>	<b>155.00 mg</b>	<b>155.00 mg</b>	<b>155.00 mg</b>



таблетката			
------------	--	--	--

Състав на Spectracol Green – Yellow Iron Oxide 18.75 %w/w (E 172), Titanium Dioxide 74.22 %w/w (E 171) и Indigo Carmine Aluminium LK 7.03 %w/w (E 132).

#### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо

#### **6.3. Срок на годност**

2 години

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Този продукт трябва да се съхранява на сухо и защитено от светлина място при температура под 25 °С.

#### **6.5. Данни за опаковката**

В една картонена кутия се съдържат:

- HDPE контейнер с 20 филмирани таблетки и листовка за пациента.
- HDPE контейнер с 84 филмирани таблетки и листовка за пациента.

#### **6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**

Няма

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

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
гр. Варна 9010, “Н.Й.Вапцаров” № 1, България

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

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

Септември 2007

