

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

Requip 0,25 mg film-coated tablets  
Рекуип 0,25 mg филмирани таблетки

Requip 1 mg film-coated tablets  
Рекуип 1 mg филмирани таблетки

Requip 2 mg film-coated tablets  
Рекуип 2 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-3856-8</u> , <u>19.12.08</u>
Общ брой: <u>27/25.11.08</u>

### 2. Количествен и качествен състав

Рекуип 0,25 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,25 mg ропинирол (*ropinirole*) под формата на ропинирол хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*).

Помощно вещество: 45,3 mg лактоза

Рекуип 1 mg филмирани таблетки:

Една филмирана таблетка съдържа 1 mg ропинирол (*ropinirole*) под формата на ропинирол хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*).

Помощно вещество: 44,9 mg лактоза

Рекуип 2 mg филмирани таблетки:

Една филмирана таблетка съдържа 2 mg ропинирол (*ropinirole*) под формата на ропинирол хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*).

Помощно вещество: 44,6 mg лактоза

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Рекуип 0,25 mg филмирани таблетки:

Бели таблетки с петогълна форма и с означение "SB" на едната страна и "4890" на другата страна.

Рекуип 1 mg филмирани таблетки:

Зелени таблетки с петогълна форма и с означение "SB" на едната страна и "4892" на другата страна.

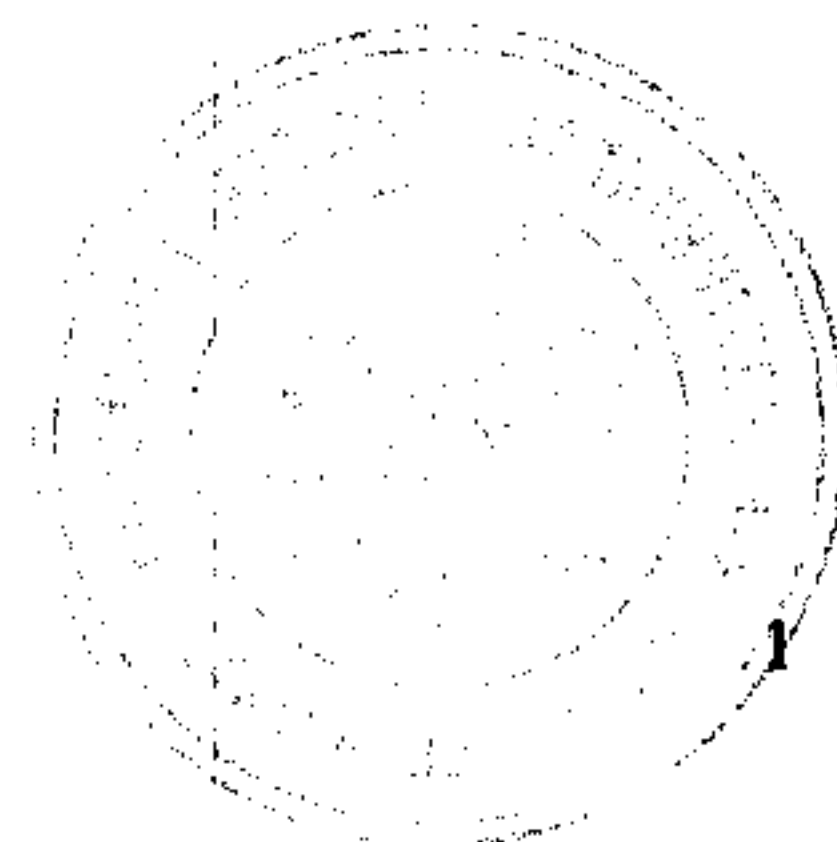
Рекуип 2 mg филмирани таблетки:

Розови таблетки с петогълна форма и с означение "SB" на едната страна и "4893" на другата страна.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на Паркинсонова болест при следните случаи:



- инициална 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 флуктуации в терапевтичния ефект (феномени на изчерпване или “on-off” двигателни феномени).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

##### Възрастни

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

Requir 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 на ропинирол трябва да бъде 0,25 mg три пъти дневно в продължение на една седмица. След това дозировката на ропинирол може да се увеличава 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 с по 0,5 до 1,0 mg ропинирол три пъти дневно (1,5 - 3 mg/ден).

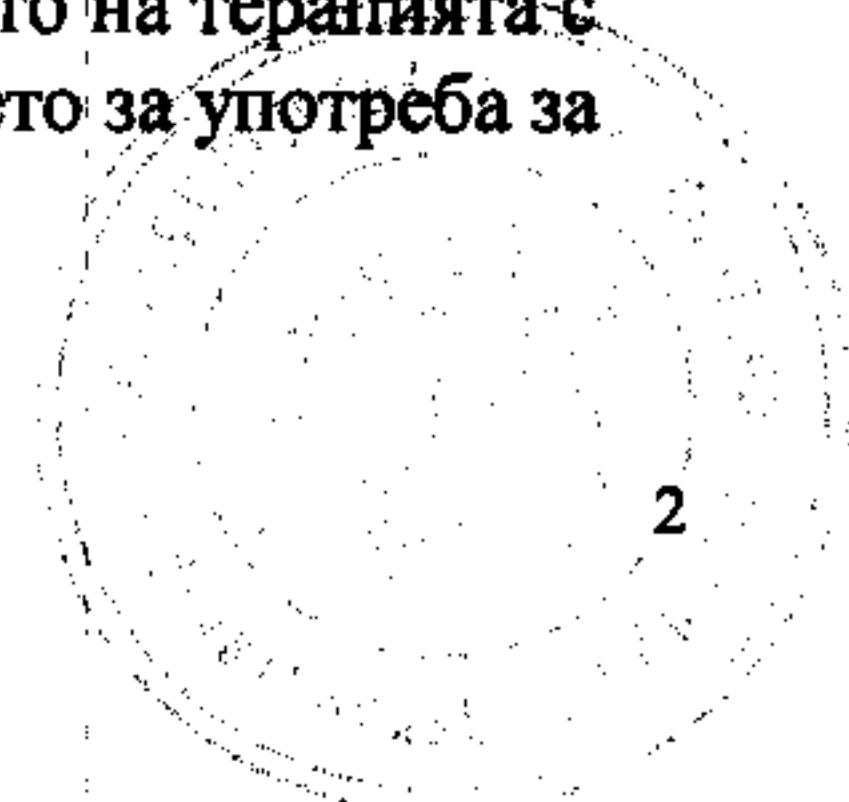
Терапевтично повлияване може да се наблюдава при дози между 3 и 9 mg ропинирол на ден. В случай че не се постигне или поддържа адекватен контрол над симптоматиката, дозата на ропинирол може да бъде повишена до максимум 24 mg/ден.

Не са проучвани дози на ропинирол над 24 mg/ден.

Ако лечението е прекъснато за един или повече дни, трябва да се има предвид, че повторното започване на лечението трябва да бъде направено чрез титриране на дозата.

Когато Requir се прилага като допълващо лечение към l-dopa, дозировка на l-dopa може да се намали постепенно съобразно симптоматичния отговор. По време на клиничните изпитвания при пациенти, лекувани с Requir в комбинация с l-dopa, дозата на l-dopa е била намалявана постепенно с около 20 %.

При преминаване от друг допаминов агонист на ропинирол, преди началото на терапията с ропинирол трябва да се следват указанията на притежателя на разрешението за употреба за преустановяване лечението с предходното лекарство.



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

#### Деца и юноши

Употребата на Requir при деца и юноши под 18 години не се препоръчва поради липсата на данни за ефикасност и безопасност при тях.

#### Пациенти в напреднала възраст

При пациенти над 65-годишна възраст клирънсът на ропинирол е намален. Увеличаването на дозировката на ропинирол трябва да става постепенно и да се титрира съобразно повлияването на симптоматиката.

#### 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 ропинирол, което показва, че при тази популация не е необходимо коригиране на дозировката.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.  
Тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min).  
Увреждане на чернодробната функция.

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

Ропинирол е свързан със сънливост и случаи на внезапно заспиване, конкретно при пациенти с Паркинсонова болест. Нечесто са докладвани епизоди на внезапно заспиване по време на извършване на ежедневни дейности, в някои случаи, настъпили без предупредителни признаци или явна дневна сънливост. 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. Освен това, може да се обсъди намаляване на дозировката или преустановяване на лечението.

Пациентите с психични или психотични разстройства, или с анамнеза за такива разстройства, могат да бъдат лекувани с допаминови агонисти само ако потенциалните ползи от лечението превишават възможните рискове.

При пациенти, лекувани с допаминергични средства, вкл. ропинирол, предимно за болестта на Паркинсон, са съобщавани нарушения, свързани с контрола на импулсите, включително патологично увлечение към хазарт и хиперсексуалност, и повишено либидо. Тези нарушения са съобщавани особено при високи дози и обикновено са обратими при намаляване на дозата или преустановяване на лечението. При някои случаи са били налице и рискови фактори като анамнеза за компулсивно поведение (вж. точка 4.8).

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

Този лекарствен продукт съдържа и лактоза.



Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5. Взаимодействия 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 другите 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 хормон-заместителна терапия лечението с ропинирол може да започне по обичайния начин. Но ако хормон-заместителна 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, приеман в доза 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 (приеман в доза 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 и затова ако пациентът започва или спира тютюнопушене по време на лечението с ропинирол, може да се наложи промяна на дозата.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

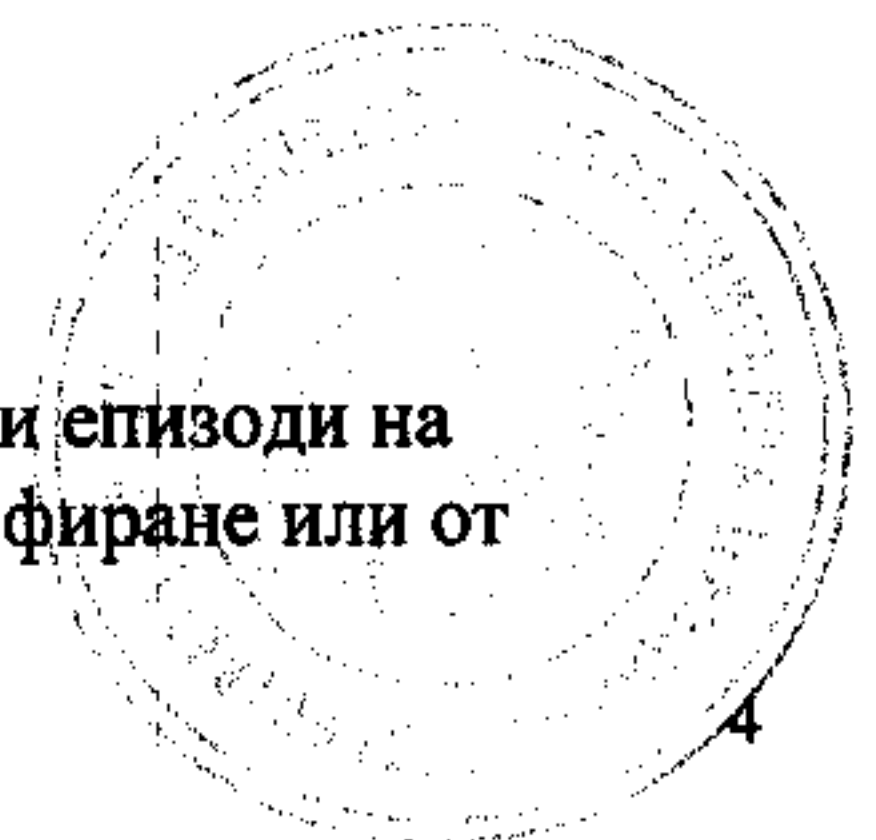
Няма данни за употребата на ропинирол по време на бременност.

В изпитвания при животни е установена репродуктивна токсичност (виж 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.

Ропинирол 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**

Пациентите, лекувани с ропинирол, при които се появяват 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 сериозно да навреди или да причини смърт на тях самите или на други хора (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 реакции са изброени по-долу, класифицирани 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 l-dopa.

Класификацията по честота дефинира нежеланите реакции 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 ( $< 1/10\ 000$ ) и 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.

##### Психични нарушения

Чести: халюцинации.

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

В постмаркетинговите съобщения са докладвани нарушения на контрола на импулсите вкл. патологично увлечение към хазарт и хиперсексуалност, и повишено либидо (вж. точка 4.4).

*При клинични изпитвания с комбинирана терапия:*

Чести: обърканост

##### Нарушения на нервната система

Много чести: сънливост

Чести: замаяност (включително вертиго)

Нечести: силно изразена дневна сънливост и епизоди на внезапно заспиване

Ропинирол е свързан със сънливост и нечесто е свързан със силно изразена дневна сънливост и случаи на внезапно заспиване.

*При клинични проучвания с ропинирол като монотерапия:*

Много чести: синкоп.

*При клинични изпитвания с комбинирана терапия:*

Много чести: дискинезия.

##### Съдови нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония

В редки случаи хипотонията или ортостатична хипотония са били тежкостепенни.

##### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: киселини в стомаха.

*При клинични проучвания с ропинирол като монотерапия:*

Чести: повръщане, коремна болка.



### Хепато-билиарни нарушения

С неизвестна честота: чернодробни реакции, главно повишаване на нивата на чернодробните ензими.

### Общи нарушения

При клинични проучвания с ропинирол като монотерапия:

Чести: оток на краката

## **4.9. Предозиране**

Симптоматиката при предозиране на ропинирол обикновено 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: допаминергичен агент, допаминов агонист.

АТС код: N04B C04

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

Ропинирол намалява допаминовия дефицит, характеризиращ Паркинсоновата болест, чрез стимулиране на стриаталните допаминови рецептори.

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

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### Резорбция

Резорбцията на ропинирол при перорален прием е бърза. Бионаличността на ропинирол 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.

#### Разпределение

Свързването на ропинирол с плазмените протеини е слабо (10 - 40 %).

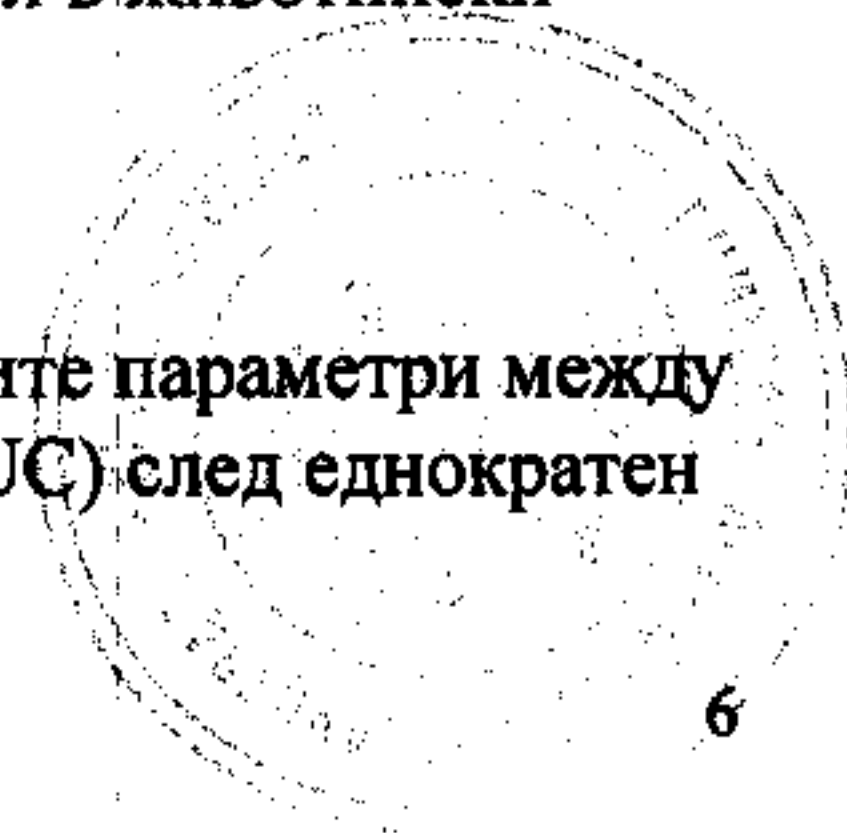
Поради високата си липофилност ропинирол показва голям обем на разпределение (средно 6,7 l/kg в диапазон 3,4 до 19,5 l/kg) и се елиминира от системната циркулация със среден елиминационен полуживот от около 6 часа (диапазон 3,4 - 10,2 часа) и явен клирънс след перорален прием 58,7 l/h (диапазон 18,5 - 132 l/h).

#### Метаболизъм

Оксидативният метаболизъм на ропинирол се осъществява главно от изоензим цитохром P450 CYP1A2. Ропинирол се екскретира главно в урината под формата на метаболити. Главният метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ропинирол в животински модели на допаминергичната функция.

#### Елиминиране

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.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Токсикология: Токсикологичният профил по принцип се определя от фармакологичното действие на лекарството (промения 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 ропинирол. Счита се, че тези лезии са видовоспецифични и не представляват риск по отношение на клиничната употреба на ропинирол.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат,  
Микрокристална целулоза  
Натриева кроскармелоза  
Магнезиев стеарат

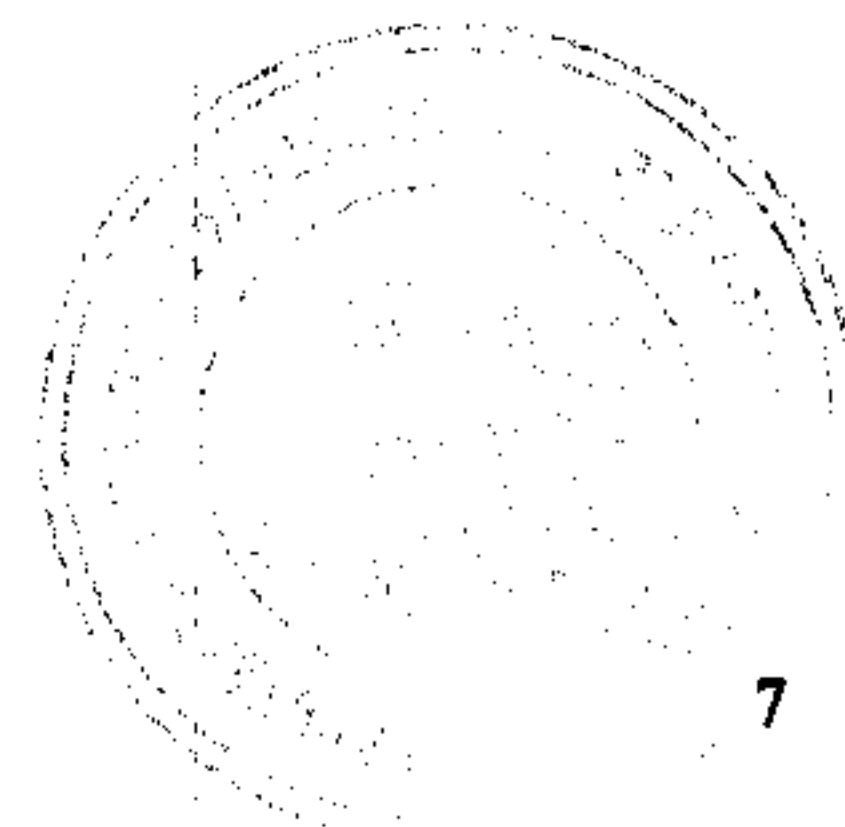
#### Филмово покритие:

##### Requip 0,25 mg film-coated tablets:

Хипромелоза  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Полисорбат 80 (E433)

##### Requip 1 mg film-coated tablets:

Хипромелоза  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)



Жълт железен оксид (E172)  
Индиго кармин алуминий (E132)

Reqip 2 mg film-coated tablets:

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

#### **6.3. Срок на годност**

24 месеца.

#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Първична опаковка – PVC/PCTFE/Al блистер.

Количество в опаковка: 21 таблетки (за концентрациите 1,0 mg и 2,0 mg).

Таблетките с концентрация 0,25 mg на ропинирол се прилагат в периода на въвеждане, когато е необходимо прецизно титриране на дозата. С цел да се улесни приема в този период те се предлагат в т.нар. ОПАКОВКИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО, съдържащи - 210 таблетки по 0,25 mg.

#### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма

### **7. Притежател на разрешението за употреба**

SmithKline Beecham plc,  
980 Great West Road,  
Brentford, Middlesex,  
TW8 9GS, Великобритания

### **8. Номер на разрешението за употреба**

Reqip 0,25 mg film-coated tablets: 20030287

Reqip 1 mg film-coated tablets: 20030289

Reqip 2 mg film-coated tablets: 20030290

### **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

07/05/2003

### **10. Дата на актуализиране на текста**

