КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ролприна SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване
Ролприна SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване
Ролприна SR 8 mg таблетки с удължено освобождаване

Rolpryna SR 2 mg prolonged-release tablets
Rolpryna SR 4 mg prolonged-release tablets
Rolpryna SR 8 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ролприна SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване:
Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg ропинирол *(ropinirole)* под формата на хидрохлорид *(hydrochloride)*.
Ролприна SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:
Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg ропинирол *(ropinirole)* под формата на хидрохлорид *(hydrochloride)*
Ролприна SR 8 mg таблетки с удължено освобождаване:
Всяка филмирана таблетка съдържа 8 mg ропинирол *(ropinirole)* под формата на хидрохлорид *(hydrochloride)*

Помощни вещества с известно действие
Ролприна SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване:
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 156, 48 mg лактоза.

Ролприна SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване:
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 154, 32 mg лактоза.

Ролприна SR 8 mg таблетки с удължено освобождаване:
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 149, 99 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

2 mg таблетки с удължено освобождаване: Розови, двойно изпъкнали, овални таблетки (дължина около 15,1 mm, широчина: приблизително 8,1 mm, дебелина: около 6,0 mm).

4 mg таблетки с удължено освобождаване: Светло кафяви, двойно изпъкнали, овални таблетки (дължина около 15,1 mm, широчина: приблизително 8,1 mm, дебелина: около 6,0 mm.).

8 mg таблетки с удължено освобождаване: Кафяво-червени, двойно изпъкнали, овални таблетки (дължина около 15,1 mm, широчина: около 8,1 mm, дебелина: около 6,0 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на Паркинсонова болест при следните случаи:

- Начално лечение като монотерапия, с цел да се отложи във времето необходимостта от започване на лечение с леводопа;
- Комбинирано лечение с леводопа, когато в хода на заболяването ефектът на леводапа 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

Дозировка

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

Начало на титрирането
Началната дозировка на ропинирол таблетки с удължено освобождаване е 2 mg еднократно дневно през първата седмица. Тя трябва да се повиши до 4 mg веднъж дневно от втората седмица на лечението. Терапевтично повлияване може да се наблюдава при доза 4 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване.

Пациентите, които започват лечение с доза от 2 mg / дневно ропинирол таблетки с удължено освобождаване, и при които се появят нежелани реакции, които те не могат да понесат, могат да преминат към лечение с ропинирол таблетки с незабавно освобождаване на по-ниска дневна доза, разделена на три равни дози.

Терапевтичен режим
Пациентите трябва да приемат най-ниската доза ропинирол таблетки с удължено освобождаване, при която се постига симптоматичен контрол.

Ако не се постигне задоволителен контрол на симптомите при поддържаща доза от 4 mg веднъж дневно при прием на ропинирол таблетки с удължено освобождаване, дневната доза може да бъде увеличена с 2 mg на седмица или на по-дълги интервали до доза от 8 mg веднъж дневно ропинирол с удължено освобождаване.

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

Препоръчва се на пациентите да се предписва минимален брой ропинирол таблетки с удължено освобождаване, които са необходими за постигане на необходимата доза чрез използване на най-високата възможна концентрация на ропинирол таблетки с удължено освобождаване.

Ако лечението е прекъснато за един ден или повече, дозата при повторно започване трябва да се обсъди (вж. по-горе).

Когато Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване се прилага като съпътстваща терапия към леводопа, може да е възможно постепенно да се намали дозата на леводопа, в зависимост от клиничния отговор. При клинични проучвания дозата леводопа е била намалена постепенно с около 30% при пациентите, които са и на едновременно лечение с Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване. При пациенти с напреднала болест на Паркинсон, приемащи ропинирол таблетки с удължено освобождаване в комбинация с леводопа, могат да се появят дискинезии по време на първоначалното титриране на ропинирол таблетки с удължено освобождаване. По време на клинични проучвания е показано, че намаляването на дозата леводопа може да облекчи дискинезията (вж. точка 4.8).

При преминаване на лечение от друг допаминов агонист към ропинирол, трябва да се спазват указанията на притежателя на разрешението за употреба за прекратяване на лечението преди започване на ропинирол.

Както и при другите допаминови агонисти, е необходимо да се преустанови постепенно лечението с ропинирол, чрез намаляване на дневната доза за период от една седмица (вж. точка 4.4).

Преминаване от ропинирол таблетки с незабавно освобождаване към Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване
Пациентите могат да преминат още на следващия ден от ропинирол таблетки с незабавно освобождаване на Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване. Дозата на Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване трябва да се базира на общата дневна доза на ропинирол таблетки с незабавно освобождаване, който пациентът е приемал. В таблицата по-долу е показана препоръчваната доза на таблетки Ролприна SR с удължено освобождаване на пациенти, които преминават от ропинирол таблетки с незабавно освобождаване:

Преминаване от ропинирол таблетки с незабавно освобождаване към Ролприна SR *таблетки с удължено освобождаване*

Ропинирол таблетки с незабавно освобождаване Общата дневна доза (mg)	Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване Общата 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 преминаването към Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване, дозата може да се регулира в зависимост от терапевтичния отговор (вж. "Първоначално титриране" и "Терапевтичен режим" по-горе).

Старческа възраст
При пациенти над 65-годишна възраст клирънсът на ропинирол е намален с приблизително 15%. Въпреки, че не е необходимо коригиране на дозата, дозата на ропинирол трябва да бъде индивидуално титрирана, с внимателно наблюдение на поносимостта, до постигане на оптимален клиничен отговор. При пациенти над 75-годинишна възраст трябва да се обмисли по-бавно титриране на дозата при започване на лечението.

Бъбречно увреждане
При пациенти с 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.
Проучване за употребата на ропинирол при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване (пациенти на хемодиализа) е показало, че е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти, както следва:
Препоръчителната начална доза на ропинирол таблетки с удължено освобождаване е 2 mg веднъж дневно. Последващо повишаване на дозата трябва да се основава на поносимостта и ефикасността. Препоръчителната максимална доза е 18 mg/kg при пациенти на редовна хемодиализа. След хемодиализа не са необходими допълващи дози (вж.точка 5.2).
Употребата на ропинирол при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), които не са на редовна хемодиализа, не са провеждани.

Педиатрична популация
Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване не се препоръчва при деца под 18 години поради липсата на данни за ефикасност и безопасност при тях.

Начин на приложение
Перорално приложение.
За ефикасност и поносимост се препоръчва индивидуално титриране на дозите. Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване трябва да се приема веднъж на ден, по едно и също време всеки ден. Таблетките с удължено освобождаване може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване трябва да се поглъщат цели и не трябва да се дъвчат, смачкват или разтрошават, тъй като покритието осигурява удължено освобождаване.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване
Ропинирол е свързван със сънливост и случаи на внезапно заспиване, конкретно при пациенти с болест на Паркинсон. 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 (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. Освен това, може да се обсъди намаляване на дозировката или преустановяване на лечението.

Психиатрични или психотични разстройства
Пациентите със сериозни 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.

Нарушения на контрола на импулсите
Пациентите трябва да бъдат регулярно наблюдавани за развитието на нарушения свързани с контрола на импулсите. Пациентите и хората, които се грижат за тях трябва да бъдат наясно, че поведенчески симптоми на нарушения, свързани с контрола на имулсите, включително патологично увлечение към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, агресивно поведение, импулсивно харчене на пари и покупки, склонност към преяждане и импулсивно ядене, могат да се появят при пациенти лекувани с допаминергични средства, включително Ролприна SR. При развитие на подобни симптоми трябва да се вземе в предвид намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Мания
Пациентите трябва редовно да бъдат наблюдавани за развитие на мания. Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат информирани, че симптомите на мания могат да се появят с или без симптоми на нарушения на контрола на импулсите при пациенти, лекувани с таблетки ропинирол. Трябва да се обмисли намаляване на дозата/постепенно прекратяване на лечението, ако се развият такива симптоми.

Невролептичен малигнен синдром
Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение. Затова се препоръчва постепенно прекратяване на лечението (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 може да се появят халюцинации.

Бързо преминаване през стомашно-чревния тракт
Таблетки ропинирол с удължено освобождаване са предназначени да освобождават лекарството в рамките на едно денонощие. В случай на бързо преминаване през стомашно-чревния тракт, е възможно непълно освобождаване на лекарството и изхвърляне на остатъчното лекарство с изпражненията.

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

Ролприна SR таблетки с удължено освобождаване съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 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 (ХЗТ) лечението с ропинирол може да започне по обичайния начин. Но ако хормон-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 CYP1A2.
Фармакокинетично проучване (с ропинирол с незабавно освобождаване, приеман в доза 2 mg, три пъти дневно) при пациенти с болест на Паркинсон показва, че ципрофлоксацин увеличава Cmax 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 на фармакокинетичните взаимодействия на ропинирол при пациенти с болест на Паркинсон (ропинирол с незабавно освобождаване, 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 CYP1A2 метаболизмът, поради което при пациенти, които започват или спират тютюнопушенето по време на лечението с ропинирол, може да е необходима корекция на дозата.

При пациенти, получаващи комбинацията от антагонисти на витамин К и ропинирол, са докладвани случаи на нарушен баланс на INR. Необходимо е повишено клинично и лабораторно наблюдение (INR).

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).

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.

Кърмене
Ропинирол не трябва да се прилага по време на кърмене, тъй като може да потисне лактацията. Показано е, че ропинирол и неговите метаболити, се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали ропинирол и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да бъде изключен риск за новороденото.
Фертилитет
Няма данни за ефектите на ропинирол върху фертилитета при хора. При проучвания за фертилитет при женски плъхове са наблюдавани ефекти върху имплантацията, но не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ролприна SR има голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, лекувани с ропинирол, при които се появят сънливост, халюцинации 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 леводопа.

Класификацията по честота дефинира нежеланите реакции като: много чести (>1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>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.

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани или при клинични проучвания при пациенти с болест на Паркинсон, лекувани с ропинирол таблетки с удължено освобождаване или ропинирол таблетки с незабавно освобождаване в дози до 24 mg/ден или от пост-маркетингови съобщения.

	Като монотерапия	**Като адювантна терапия**
Нарушения на имунната система		
С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност (включително уртикария, ангиоедем, обрив, сърбеж)	
Психични нарушения		
Чести	Халюцинации	
		Объркване
Нечести	Психотични реакции (различни от халюцинации), включително делириум, делюзия, параноя	
С неизвестна честота	Нарушения на контрола на импулсите -патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, агресия, импулсивно харчене на пари и покупки, склонност към преяждане и импулсивно ядене настъпва при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, включително ропинирол (вж. точка 4.4“Специални предупреждения и предпазни мерки”)	
С неизвестна честота	Мания (вж. точка 4.4), агресия*, синдром на допаминова десрегулация	
Нарушения на нервната система		
Много чести	Сомнолентност	Сомнолентност **
	Синкоп	Дискинезия***
Чести	Замаяност (включително световъртеж), внезапно заспиване	
Нечести	Прекомерна сънливост през деня	
Съдови нарушения		
Чести		Ортостатична хипотония, хипотония
Нечести	Ортостатична хипотония, хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Нечести	Хълцане	
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Гадене	Гадене ****
Чести	Запек, стомашни киселини	
	Повръщане, коремна болка	
Хепато- билиарни нарушения		
С неизвестна честота	Чернодробни реакции (главно повишаване на чернодробните ензими)	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата		
С неизвестна честота	Спонтанна ерекция на пениса	
Общи нарушения на мястото на приложението		
Чести	Периферен оток	
	Оток на краката	
С неизвестна честота	Синдром на отнемане на допаминов агонист (включително апатия, тревожност, депресия, умора, изпотяване и болка)*****.	

* Агресията се свързва с психотични реакции, както и с компулсивни симптоми.

** Сомнолентност е докладвана много често при адювантна терапия с таблетки с незабавно освобождаване по време на клинични изпитвания и често като адювантна терапия по време на клиничните изпитвания с таблетки с удължено освобождаване.

*** При пациенти с болест на Паркинсон в напреднал стадий може да възникне дискинезия по време на първоначалното титриране на дозата на ропинирол. В клинични изпитвания е наблюдавано, че при понижаване на дозата на леводопа може да намали тежестта на дискинезията (вж точка 4.2).

**** Гадене е докладвано много често при адювантна терапия с таблетки с незабавно освобождаване по време на клинични изпитвания и често при адювантна терапия с таблетки с удължено освобождаване в клиничните изпитвания.

*****
Могат да настъпят недвигателни нежелани реакции при намаляване или прекратяване на приема на допаминови агонисти, включително 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.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите при предозиране на ропинирол са свързани с допаминергичната му активност. Тези симптоми могат да бъдат облекчени чрез подходящо приложение на допаминови антагонисти като невролептици или метоклопрамид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипаркинсонови лекарства, допаминов агонист. АТС код: N04B C04

Механизъм на действие
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.

Клинична ефикасност
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, 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 за ефикасност за промяна от началното ниво в общото време на бодърстване "on" (+1.7 часа (95% CI: [1.06, 2.33], pO.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.

Изследване на ефекта на ропинирол върху сърдечната реполяризация

Задълбочено QT проучване проведено при здрави мъже и жени доброволци, които получават дози от 0,5, 1, 2 и 4 mg ропинирол таблетки с незабавно освобождаване веднъж дневно показва максимално увеличение на QT интервала при доза от 1 mg от 3,46 милисекунди (очаквана точка) в сравнение с плацебо. Горната граница на едностранен 95% доверителен интервал за най-големите ефекти е по-малко от 7,5 милисекунди. Ефектът на ропинирол при по-високи дози не е системно оценяван.

Наличните клинични данни от задълбочено проучване на QT не показват риск от удължаване на QT при дози на ропинирол до 4 mg / ден. Риск от удължаване на QT не може да бъде изключен тъй като задълбочено проучване на QT при дози до 24 mg / ден не са провеждани

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Бионаличността на ропинирол е приблизително 50% (36-57%). След перорално приложение на ропинирол с удължено освобождаване плазмените концентрации се повишават бавно, като средно време за C_{max} обикновено се постига между 6 и 10 часа.
При проучване на стационарно състояние при 25 пациенти с болестта на Паркинсон, приемащи 12 mg ропинирол таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно, богатата на мазнини храна повишава системната експозиция на ропинирол, както е показано със средно 20% увеличение на AUC и средно 44% увеличение на C_{max} . T_{max} е забавено с 3,0 часа. Въпреки това, тази промяна е малко вероятно да има клинично значение (напр. повишена честота на нежелани събития).
Системното излагане на ропинирол е сравнима за ропинирол таблетки с удължено освобождаване и ропинирол таблетки с незабавно освобождаване на базата на една и съща дневна доза.

Разпределение
Свързването с плазмените протеини на ропинирол е ниска (10-40%). Съответно на високата си липофилност, ропинирол показва голям обем на разпределение (около 7 L/kg).

Биотрансформация
Ропинирол се елиминира предимно при CYP1A2 метаболизъм и метаболитите му се екскретират предимно в урината. Главният метаболит е най-малко 100 пъти по-малко активен от ропинирол в животински модели на допаминергичната функция.

Елиминиране
Ропинирол се елиминира от системното кръвообръщение със среден елиминационен полуживот от около 6 часа.
Увеличението на системната експозиция (C_{max} и AUC) на ропинирол е приблизително пропорционално в рамките на терапевтичния дозов интервал. Не се наблюдава промяна в пероралния клирънс на ропинирол след еднократно и многократно перорално приложение. Наблюдавана е широка вариабилност между индивидите във фармакокинетичните параметри като C_{max} е било 30% и 55% и за AUC е било между 40% и 70%.

Бъбречно увреждане
Не са наблюдавани промени по отношение на фармакокинетиката на ропинирол при пациенти с болест на Паркинсон с леко до умерено тежко бъбречно увреждане.

При пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, които провеждат редовна хемодиализа, пероралният клирънс на ропинирол е намален с приблизително 30%. Пероралният клирънс на метаболитите му SKF-104 557 и SKF-89124 също е понижен с приблизително 80% и 60% съответно. Следователно, максималната препоръчвана доза е ограничена до 18 mg/ден при тези пациенти с болест на Паркинсон (виж точка 4.2).

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Репродуктивна токсичност
При проучвания за фертилитет при женски плъхове са наблюдавани ефекти върху имплантацията поради пролактиновия ефект на ропинирол. Трябва да се отбележи, че пролактинът не е от съществено значение за имплантацията при хора.
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 (приблизително равна на AUC при плъхове до два пъти по-висока от Maximum recommended human dose (MRHD)), увеличение смъртността на плода при доза 90 mg/kg (приблизително 3 пъти по-висока AUC при MRHD) и малформации на пръстите при доза 150 mg/kg (приблизително 5 пъти по-висока AUC при MRHD). При доза от 120 mg/kg (приблизително 4 пъти по-висока AUC при MRHD) не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове, а също така не са установени проблеми с развитието на плода при зайци когато е приложен самостоятелно в доза 20 mg/kg (9,5 пъти средната стойност на Cmax за хора при MRHD).
Въпреки това, ропинирол при 10 mg / kg (4,8 пъти по-голям от средния Cmax за хора при MRHD), приложен на зайци в комбинация с перорална L-dopa, води до по-висока честота и тежест на малформации, отколкото L-dopa самостоятелно.

Токсикология
Токсикологичният профил по принцип се определя от фармакологичното действие на ропинирол (промени в поведението, хипопролактинемия, 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

хипопролактинемичния 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 изследвания са показали, че ропинирол инхибира hERG –медиирания ток. При IC50 е 5 пъти по-висока от очакваната максимална плазмена концентрация при пациенти, лекувани в най-високата препоръчителна доза (24 mg/day), вижте точка 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Хипромелоза тип 2208
Лактоза монохидрат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Карбомери 4 000-11 000 mPa.s
Рициново масло, хидрогенирано
Магнезиев стеарат

Ролприна SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване:
Филмово покритие:
Хипромелоза тип 2910
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол 400
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

Ролприна SR 4 mg и 8 mg таблетки с удължено освобождаване:
Филмово покритие:
Хипромелоза тип 2910
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол 400
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките се предлагат в опаковка с по 21, 28, 42 и 84 таблетки с удължено освобождаване в OPA/Al/PVC//Al блистери.
Не всички видове опаковки могат да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ролприна SR 2 mg таблетки с удължено освобождаване - 20110039
Ролприна SR 4 mg таблетки с удължено освобождаване - 20110040
Ролприна SR 8 mg таблетки с удължено освобождаване - 20110041

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

Дата на първо разрешаване: 18.01.2011
Дата на последно подновяване: 24.07.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

15 Май 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.