

## **Приложение 1**

**Кратка характеристика на продукта**



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

REQUIP (Рекуип)

### 2. Количествен и качествен състав

Ropinirole hydrochloride, еквивалентен на 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 или 5,0 mg ropinirole основа.

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки с петогълна форма за перорално приложение. Таблетките с различна концентрация на лекарственото вещество се различават по цвят: 0,25 mg (бели), 0,5 mg (жълти), 1,0 mg (зелени), 2,0 mg (розови) или 5,0 mg (сини).

### 4. Клинични данни

#### 4.1. 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 флукутации (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 поносимостта.

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 увеличава 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 над симптоматиката, дозата на ropinirole може да бъде повишена до максимум 24 mg/ден. Влиянието на дозировки над 24 mg/ден не е проучвано.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 722 0, 11-2221, 11-2222	
разрешение за употреба № 11-2223, 7227 102-03-07	
635/11.03.03	<i>man</i> с.

Когато ropinirole се прилага като допълващо лечение към l-dopa, дозировка на l-dopa 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 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 пациентите 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.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към ropinirole или към някое от помощните вещества на лекарството.

Приложението на ropinirole при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) или на чернодробната функция не е проучено. Не се препоръчва приложение на ropinirole при тези пациенти.

~~Бременност и кърмене.~~

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

#### **Специални предупреждения**

*Рядко: докладвани са случаи на внезапно заспиване по време на извършване на ежедневни дейности (виж 4.7 и 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.*

Пациентите с психиатрични (психотични) разстройства могат да бъдат лекувани с допаминови агонисти само ако потенциалната полза от лечението превишава възможните рискове.

#### **Предпазни мерки**

Тежко сърдечносъдово заболяване (по-специално, коронарна недостатъчност). Препоръчва се наблюдение на кръвното налягане, по-специално в началото на лечението (поради риск от ортостатична хипотония).

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ropinirole и l-dopa или domperidone, 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-заместителна 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 %, 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, ephedrine 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.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

В изпитвания при животни приложението на ropinirole при бременни плъхове, в токсични за майката дози, е довело до намаление телесната маса на плода при доза 60 mg/kg, увеличение смъртността на плода при доза 90 mg/kg и малформации на пръстите при доза 150 mg/kg. При доза от 120 mg/kg не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове, а също така не са установени проблеми с развитието на плода при зайци. Не са провеждани изпитвания с ropinirole по време на бременността 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 (виж 4.4 и 4.8). 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 лекарството. В повечето случаи пациентите са приемали и друго лекарство с потенциално седативни свойства.*

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

След прием на ropinirole са докладвани хипотония и ортостатична хипотония, които в редки случаи са били тежкостепенни.

Най-честите нежелани реакции (наблюдавани в по-висока честота в сравнение с тази при плацебо), съобщавани от пациенти, приемащи ropinirole като монотерапия, са гадене,

сънливост, отичане на краката, коремна болка, повръщане, синкоп, киселини в стомаха и халюцинации.

По подобен начин, най-често съобщаваните нежелани реакции при успоредно приложение с l-дopa са дискинезия, гадене, халюцинации и обърканост и киселини в стомаха.

*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 седативни свойства. Няма ясна връзка между терапевтичната доза или продължителността на лечението и настъпването на симптомите.*

#### 4.9. Предозиране

В условията на клинични изпитвания няма случаи на умишлено предозиране на 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 данни

АТС код: N04B C04

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Ropinirole е неерголинов допаминов 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

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. Поради високата си липофилност ropinirole 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 средно време на полуелиминиране 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). Свързването на лекарството с плазмените протеини е ниско (10 - 40 %). Оксидативният метаболизъм на ropinirole се осъществява главно от изоензим cytochrome P450 CYP1A2. Ropinirole се екскретира главно в урината под формата на метаболити. Главният метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ropinirole в животински модели на допаминергичната функция.

#### 5.3. Предклинични данни за безопасност

**Обща токсикология:** Токсикологичният профил по принцип се определя от фармакологичното действие на лекарството (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 хипопрولاктинемичния ефект на *gorinirole*. Счита се, че тези лезии са видовоспецифични и не представляват риск по отношение на клиничната употреба на *gorinirole*.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Таблетките с различни концентрации на *gorinirole* се различават по цвят. Поради тази причина съставът на филмовото покритие при различните концентрации е различен. Съставът и вариациите на филмовото покритие са представени в таблицата тук по-долу.

Помощно вещество	Количество (mg/tab)				
	таблетка от 0,25 mg цвят бял	таблетка от 0,5 mg цвят жълт	таблетка от 1,0 mg цвят зелен	таблетка от 2,0 mg цвят розов	таблетка от 5,0 mg цвят син
<b>Сърцевина на таблетката</b>					
Lactose hydrous	47,715	47,43	47,30	46,92	46,00
Microcrystalline cellulose	95,000	95,00	94,56	93,80	91,30
Croscarmellose sodium, type A	6,000	6,00	6,00	6,00	6,00
Magnesium stearate	1,000	1,00	1,00	1,00	1,00
<b>Филмово покритие</b>	<b>OY-S-9603 White</b>	<b>OY-S-22907 Yellow</b>	<b>OY-S-03B21094 Green</b>	<b>OY-S-24900 Pink</b>	<b>YS-1R-4256 Blue</b>
Titanium dioxide (E171)	31,250	30,06	30,00	27,00	23,77
Hydroxypropyl methylcellulose 2910 3CPS	29,875	62,48	57,60	66,00	31,34
Hydroxypropyl methylcellulose 2910 3CST	29,875	-	-	66,00	31,34
Polyethylene glycol 400	8,000	6,25	7,40	6,60	8,00
Polysorbate 80	1,000	-	-	-	1,00
Iron oxide yellow (E 172)	-	1,19	2,00	0,15	-
Indigo Carmine, Aluminium lake (E 132)	-	0,01	3,00	-	4,55
Iron oxide red (E 172)	-	0,01	-	0,25	-

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

24 месеца.

### 6.4. Специални условия за съхранение

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

#### **6.5. Данни за опаковката**

Вторична опаковка - картонена кутия.

Първична опаковка - блистер.

Количество в опаковка: 21 таблетки (за концентрациите 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg и 5,0 mg).

Таблетките с концентрация 0,25 mg на gorinirole 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. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

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

#### **8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

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

#### **10. Дата на (частична) актуализация на текста**