

*Кратка характеристика на продукта*

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ROPINSTAD 0.25 mg, film-coated tablets  
РОПИНСТАД 0.25 mg, филмирани таблетки

ROPINSTAD 0.50 mg, film-coated tablets  
РОПИНСТАД 0.50 mg, филмирани таблетки

ROPINSTAD 1.0 mg, film-coated tablets  
РОПИНСТАД 1.0 mg, филмирани таблетки

ROPINSTAD 2.0 mg, film-coated tablets  
РОПИНСТАД 2.0 mg, филмирани таблетки

ROPINSTAD 3.0 mg, film-coated tablets  
РОПИНСТАД 3.0 mg, филмирани таблетки

Активно вещество: Ропинирилов хидрохлорид

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

**ROPINSTAD 0.25 mg, film-coated tablets**  
**РОПИНСТАД 0.25 mg, филмирани таблетки**  
Една филмирана таблетка съдържа 0.25 mg ропинириол, еквивалентен на 0.285 mg ропинирилов хидрохлорид.

**ROPINSTAD 0.50 mg, film-coated tablets**  
**РОПИНСТАД 0.50 mg, филмирани таблетки**  
Една филмирана таблетка съдържа 0.50 mg ропинириол, еквивалентен на 0.57 mg ропинирилов хидрохлорид.

**ROPINSTAD 1.0 mg, film-coated tablets**  
**РОПИНСТАД 1.0 mg, филмирани таблетки**  
Една филмирана таблетка съдържа 1.0 mg ропинириол, еквивалентен на 1.14 mg ропинирилов хидрохлорид.

**ROPINSTAD 2.0 mg, film-coated tablets**  
**РОПИНСТАД 2.0 mg, филмирани таблетки**  
Една филмирана таблетка съдържа 2.0 mg ропинириол, еквивалентен на 2.28 mg ропинирилов хидрохлорид

**ROPINSTAD 3.0 mg, film-coated tablets**  
**РОПИНСТАД 3.0 mg, филмирани таблетки**



Една филмирана таблетка съдържа 3.0 mg ропинирол, еквивалентен на 3.42 mg ропинириолов хидрохлорид.

**Помощни вещества:**

**РОПИНСТАД 0.25 mg филмирани таблетки:**

Една филмирана таблетка съдържа 101.85 mg лактоза.

**РОПИНСТАД 0.5 mg филмирани таблетки:**

Една филмирана таблетка съдържа 101.58 mg лактоза.

**РОПИНСТАД 1 mg филмирани таблетки:**

Една филмирана таблетка съдържа 101.04 mg лактоза.

**РОПИНСТАД 2 mg филмирани таблетки:**

Една филмирана таблетка съдържа 99.96 mg лактоза.

**РОПИНСТАД 3 mg филмирани таблетки:**

Една филмирана таблетка съдържа 98.88 mg лактоза и 0.028 mg сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък с помощни вещества виж точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки.

**РОПИНСТАД 0.25 mg филмирани таблетки:**

Бели, кръгли филмирани таблетки.

**РОПИНСТАД 0.5 mg филмирани таблетки:**

Жълти, кръгли филмирани таблетки.

**РОПИНСТАД 1 mg филмирани таблетки:**

Зелени, кръгли филмирани таблетки.

**РОПИНСТАД 2 mg филмирани таблетки:**

Розови, кръгли филмирани таблетки.

**РОПИНСТАД 3 mg филмирани таблетки:**

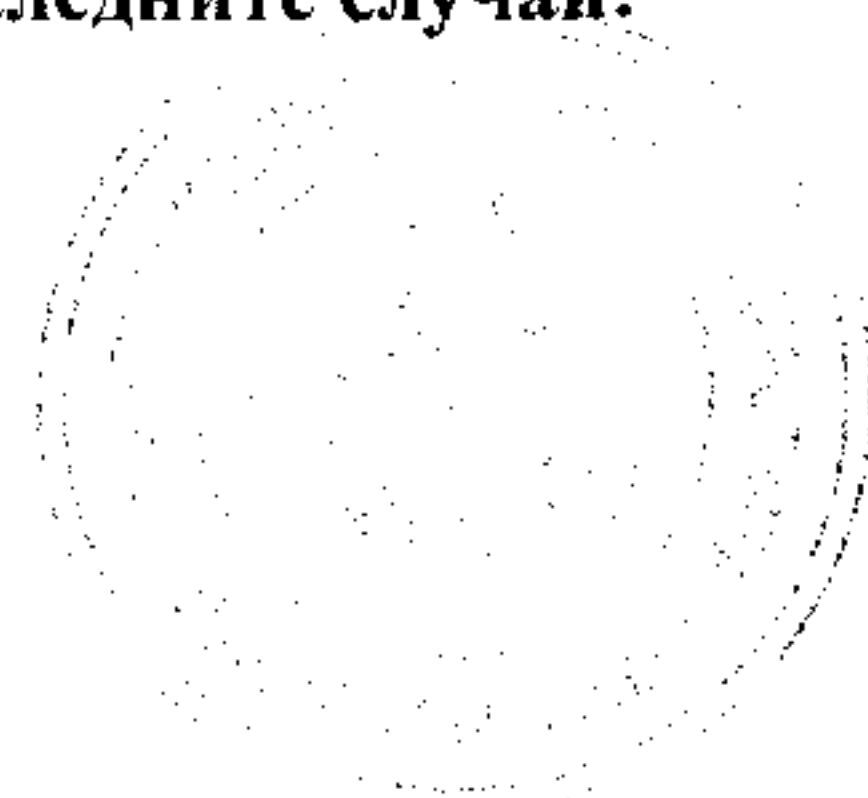
Тъмночервени, кръгли филмирани таблетки.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

**РОПИНСТАД е показан за**

- Лечение на Паркинсонова болест при следните случаи:



- Като монотерапия, с цел да се отложи във времето необходимостта от започване на лечение с levodopa;
  - Комбинирана терапия с levodopa, когато в хода на заболяването ефектът на levodopa се изчерпва или става непостоянен и се появяват флукутации в терапевтичния ефект (феномени на изчерпване или “on-off” двигателни феномени).
- **Симптоматичното лечение на умерен до тежък идиопатичен синдром на неспокойните крака (RLS) (виж точка 5.1).**

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките РОПИНСТАД са предназначени за перорален прием.

Препоръчително е РОПИНСТАД да се приема по време на хранене, за да се подобри поносимостта от страна на гастроинтестиналния тракт.

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

#### *Болест на Паркинсон*

РОПИНСТАД трябва да се приема 3 пъти дневно.

Начало на лечението (седмици 1-4): Препоръчителната начална доза е 0.25 mg, три пъти дневно в продължение на една седмица. След това дозировката може да се увеличава с по 0.25 mg три пъти дневно, съгласно следната схема:

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

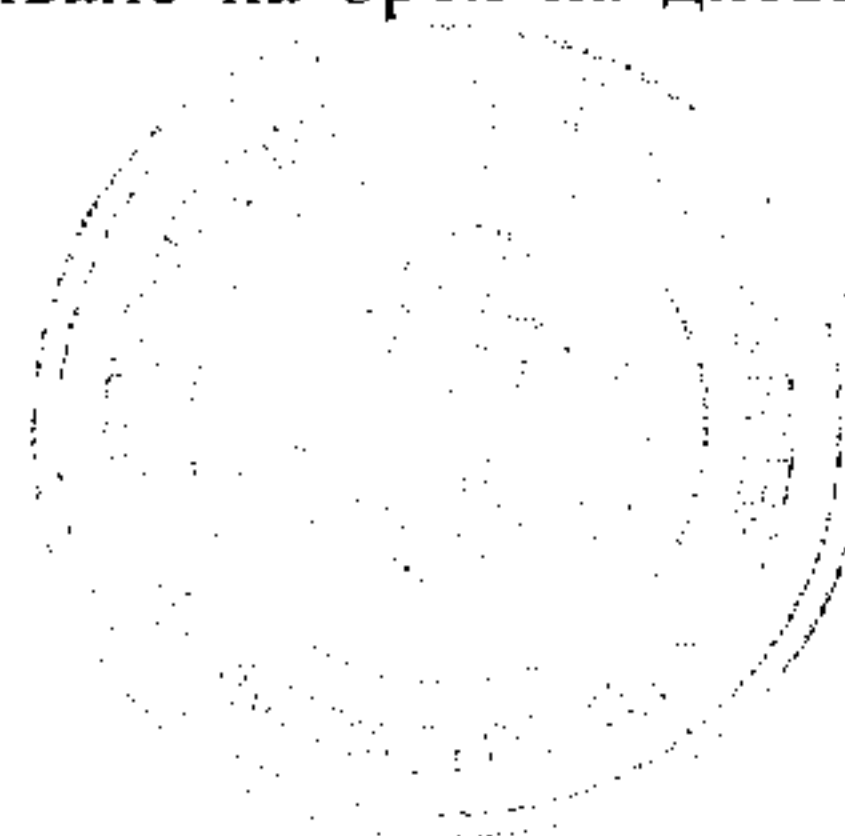
Терапевтичен режим (от петата седмица нататък): След началното титриране може да се приложи седмично повишаване на дозата с по 0.5 до 1 mg три пъти дневно (1.5 до 3 mg дневно).

Терапевтично повлияване може да се наблюдава при дози между 3 и 9 mg на ден. В случай че не се постигне или поддържа адекватен контрол над симптоматиката, дозата ропинирол може да бъде повишена до 24 mg/ден. Влиянието на дозировки над 24 mg/ден не е проучвано при клинични изследвания и тези дозировки не трябва да бъдат превишавани.

Когато ропинирол се прилага като допълващо лечение към levodopa, дозировката на levodopa може постепенно да се намали с около 20%.

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

Както и при другите допаминови агонисти, лечението с ропинирол трябва да се преустановява постепенно чрез намаляване на броя на дневните дози в продължение на една седмица.



### ***Синдром на неспокойните крака (RLS)***

Препоръчително е РОПИНСТАД да се приема непосредствено преди лягане или до 3 часа преди лягане.

Начало на лечението (1-ва седмица): Препоръчителната начална доза е 0.25 mg, веднъж дневно в продължение на два дни. Ако тази дозировка се понася добре от пациента, дозата може да се увеличи до 0.5 mg дневно за останалите 5 дни от първата седмица.

Терапевтичен режим (от втората седмица нататък): След началното титриране дневната доза може да се увеличи до постигане на оптимален терапевтичен отговор. При проведени клинични изследвания с пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака (RLS) средната доза е била 2 mg веднъж дневно.

Дозировката може да се увеличи до 1 mg дневно през втората седмица. След това, дозировката може да бъде увеличавана с по 0.5 mg на седмица през следващите две седмици, докато се достигне доза от 2 mg дневно. За да бъде постигнато оптимално подобрение при някои пациенти, дозировката може да бъде увеличавана постепенно до максимум 4 mg дневно. При проведени клинични изследвания дозата е била увеличавана с по 0.5 mg всяка седмица, до достигането на доза от 3 mg дневно, и след това с 1 mg до достигане на максималната препоръчителна доза от 4 mg дневно, както е показано в таблицата по-долу.

Влиянието на дозировки над 4 mg дневно не е проучвано при пациенти със синдром на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome).

	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5*	Седмица 6*	Седмица 7*
Дневна доза ропинирол (mg)	1	1.5	2	2.5	3	4

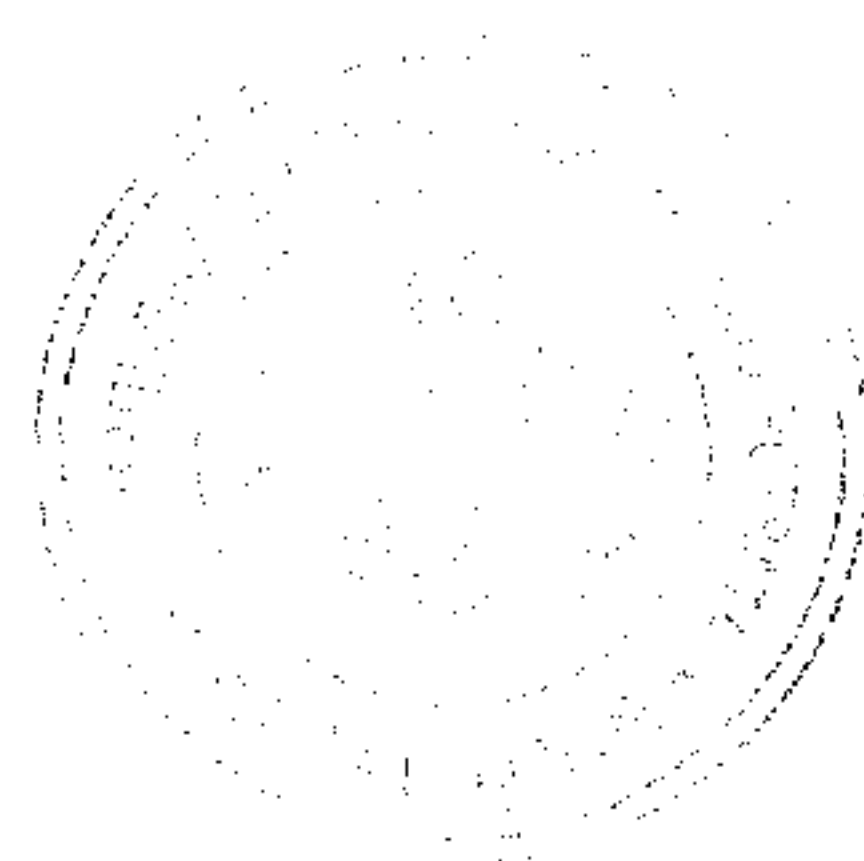
\* За да бъде постигнато оптимално подобрение при някои пациенти.

Терапевтичният отговор на пациента към ропинирол трябва да се оценява след тримесечно лечение (виж точка 5.1).

През това време предписаната доза и необходимостта от продължаване на лечението трябва да бъдат оценени. Ако лечението бъде прекъснато за повече от няколко дни, то трябва да бъде започнато отначало с титриране на дозата както е описано по-горе.

### **Деца и юноши**

РОПИНСТАД не се препоръчва за употреба от деца под 18 години, тъй като липсват данни за безопасността и ефикасността му при такива възрастови групи.



#### Пациенти в напреднала възраст

При пациенти над 65-годишна възраст клирънса 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 леко до умерено тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-50 ml/min) не е необходимо коригиране на дозировката.

### **4.3 Противопоказания**

#### РОПИНСТАД 0.25/ 0.5/ 1/ 2 mg филмирани таблетки:

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

Тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min).

Тежко увреждане на чернодробната функция.

#### РОПИНСТАД 3 mg филмирани таблетки:

Свръхчувствителност към лекарственото вещество, към сънсет жълто FCF (E110) или някое друго от помощните вещества.

Тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min).

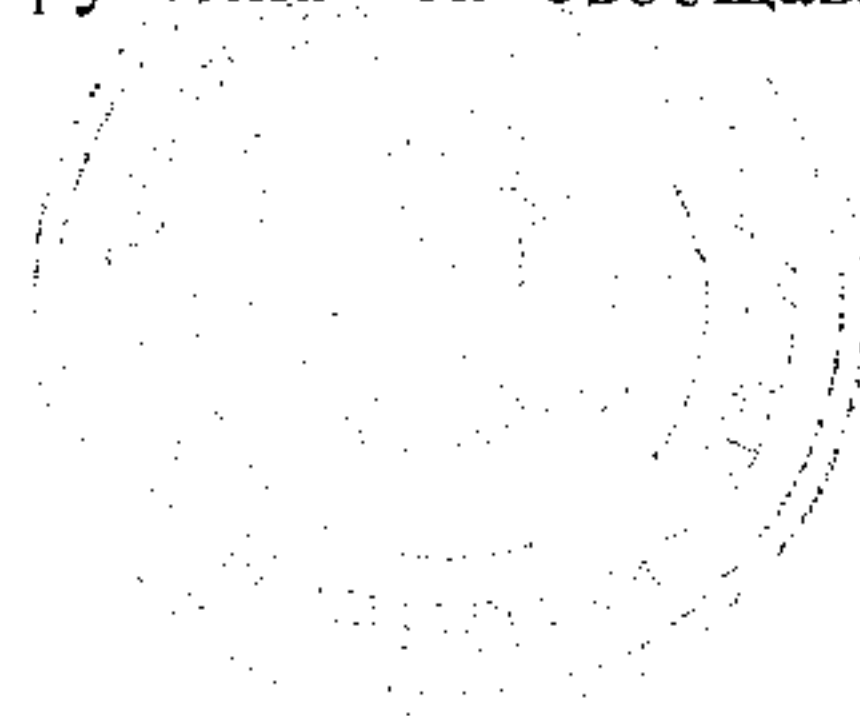
Тежко увреждане на чернодробната функция.

За дозировки, които не могат да се постигнат/осъществят с определена концентрация на активно вещество в лекарствения продукт, съществуват налични и други концентрации на активно вещество.

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Ропинирол е свързан със сънливост и случаи на внезапно заспиване, по специално при пациенти с Паркинсонова болест (виж точка 4.8). Рядко са докладвани случаи на внезапно заспиване по време на извършване на ежедневни дейности, в някои случаи настъпили без предупредителни признаци или явна 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 не трябва да шофират или работят с машини. Освен това може да се обсъди намаляване на дозировката или преустановяване на лечението.

При пациенти, лекувани с допаминенергични средства, вкл. ропинирол, предимно за болестта на Паркинсон, са съобщавани нарушения, свързани с контрола на импулсите, включително паталогично увлечение към хазарт и хиперсексуалност и повишено либидо. Тези нарушения са съобщавани



особено при високи дози и обикновено са обратими след намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Ропинирол не трябва да бъде използван за лечение на невролептична актизия (невъзможност на болния да остава продължително време в една и съща поза), тасикинезия (невролептично индуцирана непреодолима склонност към ходене), или вторичен синдром на неспокойните крака (RLS) (напр. предизвикан от бъбречна недостатъчност, анемия свързана с дефицит на желязо или бременност).

По време на лечение с ропинирол може да бъде наблюдавано необичайно влошаване на синдрома на неспокойните крака (RLS), настъпващо с по-ранно начало (аугментация) и повторение на симптомите в ранните сутрешни часове (ранен сутрешен „ребаунд“). Ако има такива данни, лечението трябва да бъде преосмислено и да се адаптира дозировката или да се вземе решение за преустановяване на лечението.

Пациентите с тежки психотични разстройства или с история за прекарани психотични разстройства могат да бъдат лекувани с допаминови агонисти само ако очакваната клинична полза превишава увеличения риск от употребата им.

РОПИНСТАД трябва да се прилага с внимание при пациенти с умерено нарушение на чернодробната функция. Те трябва да бъдат наблюдавани внимателно за поява на възможни нежелани реакции.

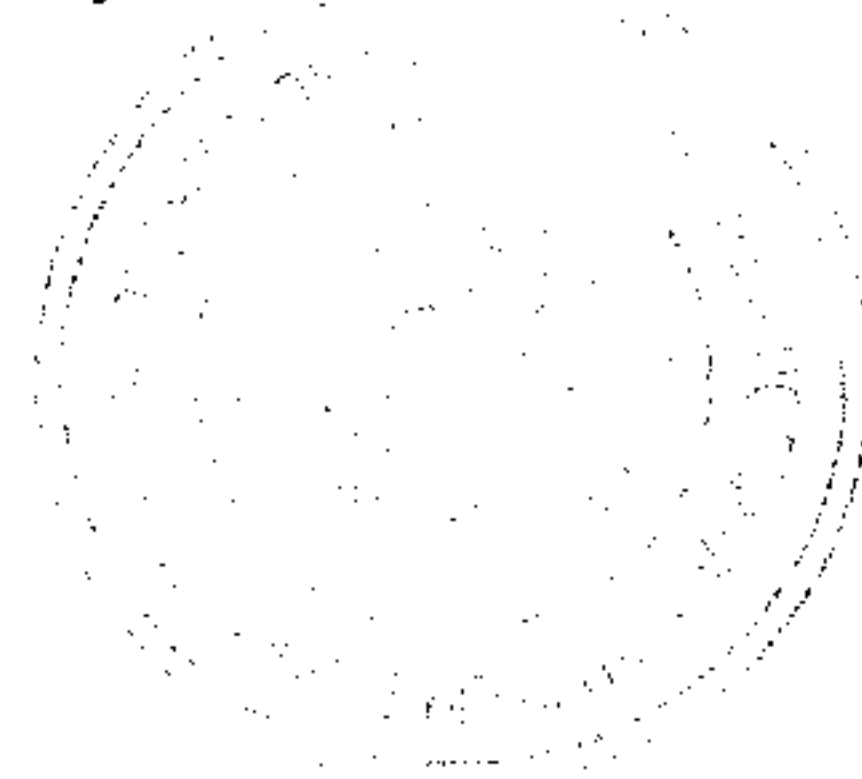
Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациенти страдащи от редки вродени проблеми като галактоземия, малабсорбция на глюкоза/галактоза или с недостатъчност на ензима лактаза не трябва да приемат това лекарство.

Пациенти страдащи от тежко сърдечносъдово заболяване (по-специално коронарна недостатъчност) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Препоръчва се проследяване на кръвното налягане, особено в началото на лечението (поради риск от постурална хипотония).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти или други форми на взаимодействие**

Ропинирол се метаболизира основно чрез цитохром Р450 изоензим СYP 1A2. Фармакокинетично проучване (с ропинирол приеман в доза 2 mg, три пъти дневно) показва, че ципрофлоксацин увеличава C<sub>max</sub> (максималната плазмена концентрация) и AUC (площта под кривата) на ропинирол съответно с 60% и 84%, с потенциален риск от поява на нежелани реакции. Затова при пациенти, които вече приемат ропинирол, може да се окаже необходимо дозировката да се адаптира, в случай че се започва или спира



лечение с лекарства, за които се знае, че инхибират CYP 1A2, напр. ciprofloxacin, етохасин, cimetidine или fluvoxamine.

При проучване 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 на ропинирол и на теофилин. Ето защо, не се очаква ропинирол да конкурира метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се посредством CYP 1A2.

Резултати от *in vitro* проучвания показват, че ропинирол има малък потенциал да инхибира цитохром P450 приет в терапевтични дози. От тук следва, че е малко вероятно ропинирол да повлияе фармакокинетиката на други лекарства посредством механизма цитохром P450.

Известно е, че пушенето индуцира метаболизма на CYP 1A2, ето защо ако пациента спре или започне да пуши по време на лечението с ропинирол е възможно да е необходимо адаптиране на дозировката.

Повишени плазмени концентрации на ропинирол са наблюдавани при пациенти лекувани с хормон-заместителна терапия. При пациенти, приемащи вече хормон-заместителна терапия, лечението с ропинирол може да започне по обичайния начин. В случай, че хормон-заместителната терапия бъде спряна или започната по време на лечението с ропинирол, може да се наложи адаптиране на дозировката на ропинирол в съответствие с клиничния отговор.

Не е наблюдавано фармакокинетично взаимодействие между ропинирол и levodopa или domperidone, което да налага адаптиране на дозировката на някой от тези лекарствени продукти.

Невролептици или други централно действащи допаминови антагонисти, като sulpride или metoclopramide, могат да намалят ефективността на ропинирол, поради което едновременната употреба на тези лекарства трябва да бъде избягвана.

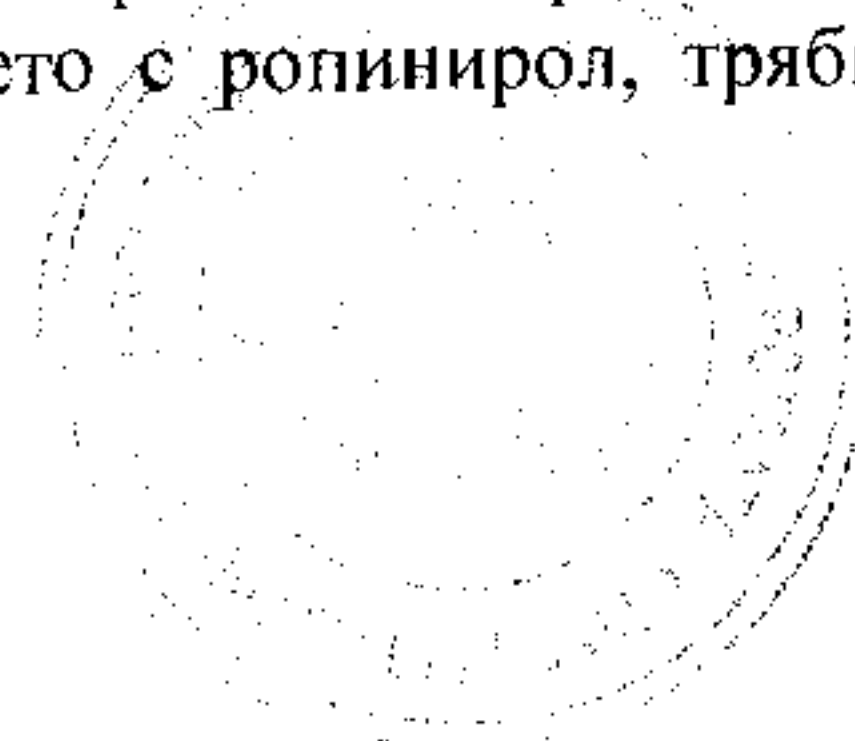
Няма налична информация за потенциалното взаимодействие на ропинирол с алкохол. Както и при другите централно действащи лекарствени продукти, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не приемат едновременно ропинирол и алкохол.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

Няма достатъчно данни за употребата на ропинирол при бременни жени.

Изпитванията при животни са показали репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Тъй като потенциалния риск за хората е неизвестен, не се препоръчва употребата на ропинирол по време на бременност. Ако бременността настъпи по време на лечението с ропинирол, трябва да се потърси консултация със специалист.



### *Кърмене*

Приложението на ропинирол е противопоказно по време на кърмене, тъй като може да потисне лактацията.

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

Ропинирол може да има значително влияние върху способността да се шофира и работи с машини. Пациенти, лекувани с ропинирол, при които се появяват замаяване (включително вертиго), 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 (виж точка 4.4).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Докладваните нежеланите реакции са изброени по-долу, класифицирани по системи и органи и по честота. Класификацията по честота дефинира нежеланите реакции като:

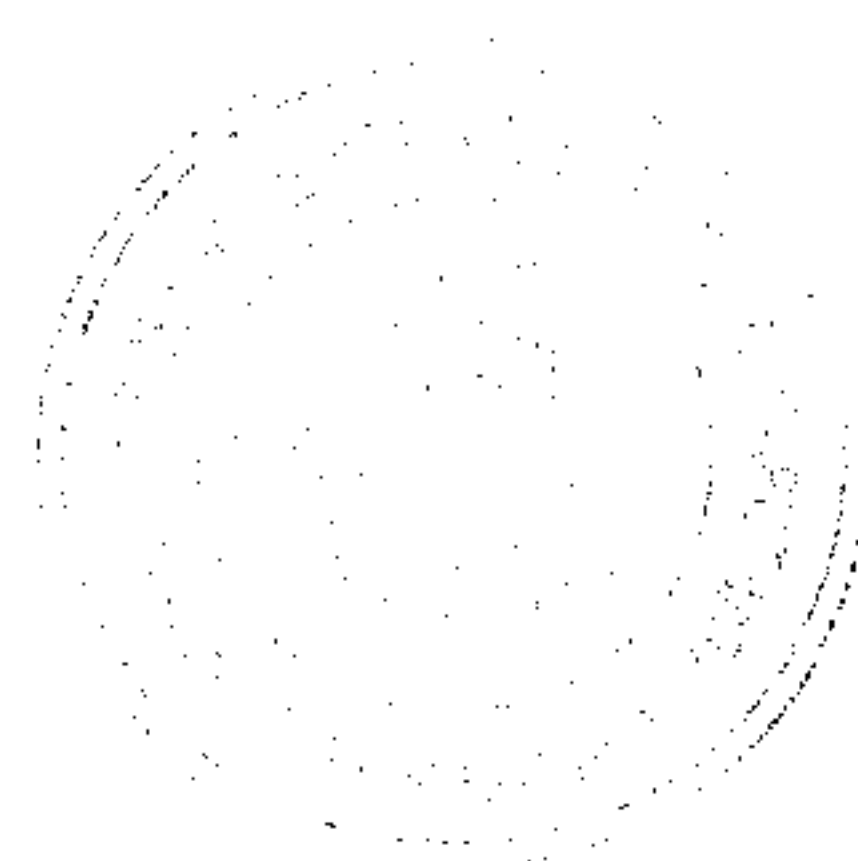
Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$
Много редки:	$< 1/10\ 000$ , с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

#### *Употреба на ропинирол при синдром на неспокойните крака (RLS):*

При клинични изпитвания на пациенти със синдром на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome), най-често срещаната нежелана реакция е била гадене (при около 30% от пациентите). Нежеланите реакции са били от нормално леки до умерени и са възниквали в началото на лечението или при увеличаване на дозировката. Клиничните изпитвания при няколко пациенти са били преустановени поради възникналите нежелани реакции.

В следващата таблица са изброени нежеланите лекарствени реакции възникнали при 12 седмични клинични изпитвания при 1.0% или повече от пациентите лекувани с ропинирол или такива докладвани като нечести, но, за които е известно, че могат да са свързани с ропинирол.

Нежелани лекарствени реакции докладвани по време на 12 седмични клинични изпитвания при пациенти със синдром на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome) (ропинирол n=309, плацебо n=307)





<b><i>Психични нарушения</i></b>	
Чести	Раздразнителност
Нечести	Обърканост
<b><i>Нарушения на нервната система</i></b>	
Чести	Синкоп, сънливост, замаяност (включително вертиго)
<b><i>Съдови нарушения</i></b>	
Нечести	Постурална хипотония, хипотония
<b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>	
Много чести	Повръщане, гадене
Чести	Коремна болка
<b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>	
Чести	Изтощение

Халюцинации са били докладвани, като нечести в отворената фаза на дългосрочни проучвания.

По време на лечение с ропинирол може да бъде наблюдавано необичайно влошаване на синдрома на неспокойните крака (RLS), настъпващо с по-ранно начало (аугментация) и повторение на симптомите в ранните сутрешни часове (ранен сутрешен, ребаунд”).

***Употреба на ропинирол при болест на Паркинсон:***

**Психични нарушения**

Чести: халюцинации.

Нечести: психотични реакции (различни от халюцинациите), включващи делириум, делюзия, параноя.

***При клинични проучвания като допълнителна терапия:***

Чести: обърканост.

**Нарушения на нервната система**

Много чести: сънливост.

Чести: замаяност (включително вертиго).

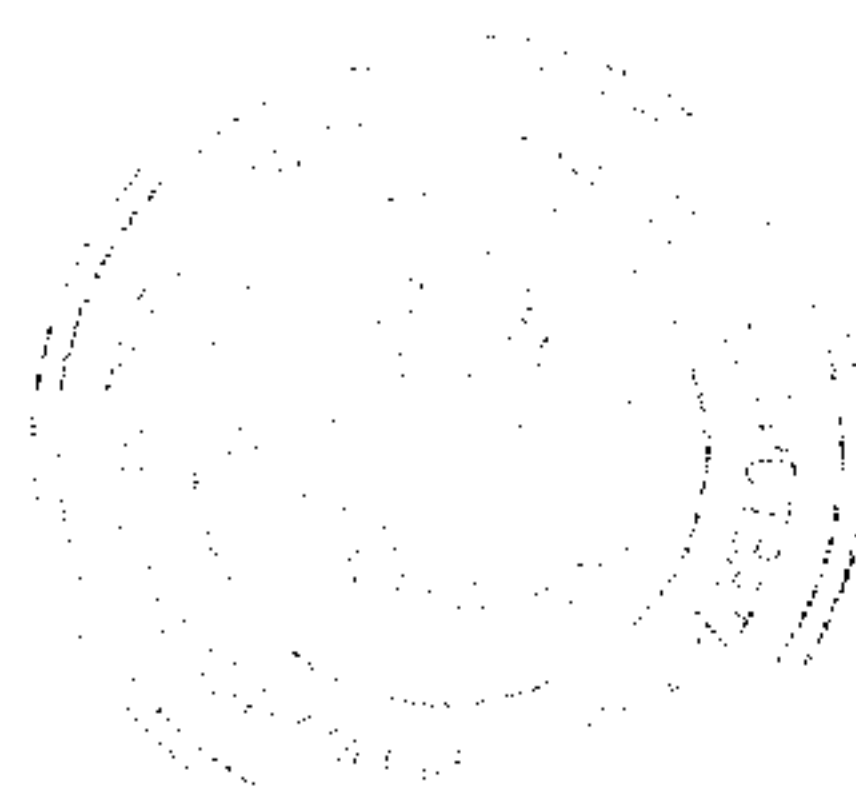
Нечести: силно изразена дневна сънливост и епизоди на внезапно заспиване. Ропинирол е свързан със сънливост и нечесто е свързан със силно изразена дневна сънливост и случаи на внезапно заспиване.

***При клинични проучвания като монотерапия:***

Много чести: синкоп.

***При клинични проучвания като допълнителна терапия:***

Много чести: дискинезия.



#### Съдови нарушения

Нечести: постурална хипотония, хипотония.

В редки случаи хипотонията или постуралната хипотония са били тежкостепенни.

#### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: киселини в стомаха.

*При клинични проучвания като монотерапия:*

Чести: повръщане, коремна болка.

#### Хепато-билиарни нарушения

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

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*При клинични проучвания като монотерапия:*

Чести: отоци на краката.

При пациенти страдащи от болестта на Паркинсон, лекувани с допаминови агонисти, включително ропинирол, особено при висока дозировка, са докладвани нарушения на контрола на импулсите, вкл. патологично увлечение към хазарт и хиперсексуалност и повишено либидо, които като цяло са обратими след намаляване на дозировката или преустановяване на лечението.

#### ***Контролиране на нежеланите лекарствени ефекти***

При пациенти, при които възникнат съществени нежелани реакции дозировката трябва да бъде намалена. Ако нежеланите реакции отзвучат може отново да се започне постепенно увеличаване на дозировката. Антиеметични лекарства против гадене, които не са централно действащи допаминови антагонисти, като domperidone, могат да бъдат използвани, ако е необходимо.

Филмираните таблетки ROPINSTAD 3 mg съдържат оцветителя сънсет жълто FCF (E110), който може да причини алергични реакции.

#### **4.9 Предозиране**

Очаква се симптоматиката при предозиране на ропинирол да 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: допаминови агонисти.



АТС код: N04BC04.

#### Механизъм на действие

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

#### Клинична ефикасност при лечение на болестта на Паркинсон

Паркинсовата болест се характеризира с отчетлив допаминов дефицит в субстанция нигра. Ропинирол намалява този дефицит чрез стимулиране на стриаталните допаминови рецептори.

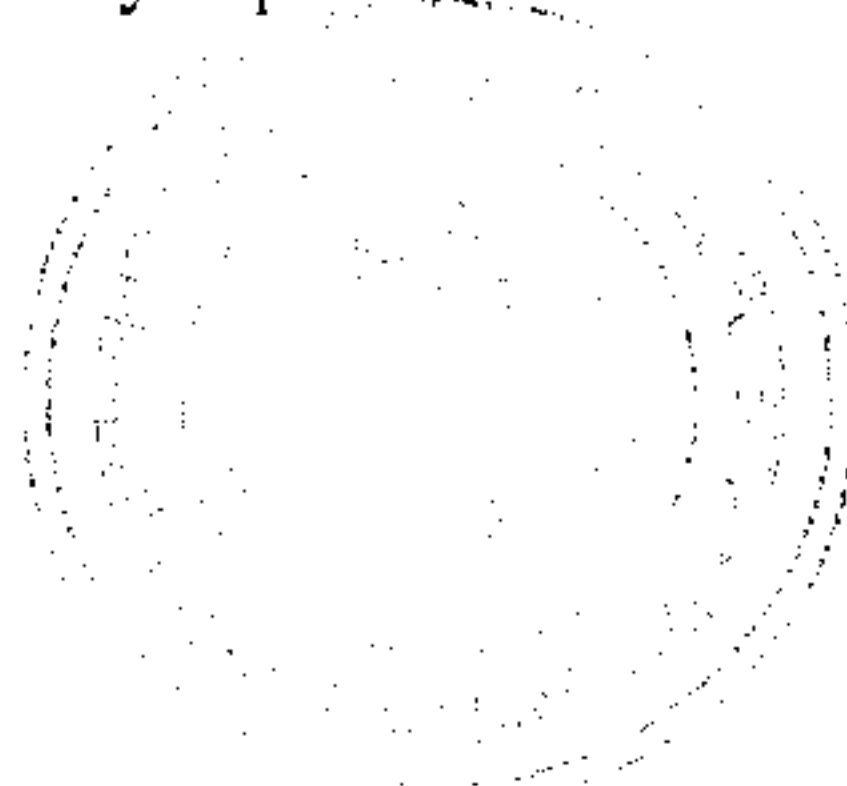
#### Клинична ефикасност при лечение на синдром на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome)

Ropinirol трябва да се предписва само на пациенти с умерен до тежък идиопатичен синдром на неспокойните крака (RLS). Той е налице при пациенти страдащи от безсъние или тежък дискомфорт на крайниците. Проведени са четири 12-седмични проучвания за ефикасност, при които пациенти с RLS подбрани рандомизирано, са приемали ропинирол или плацебо и ефектите по оценъчната скала на синдром на неспокойните крака (IRLS) на 12-тата седмица са били сравнени на базовата линия. Средната доза на ропинирол при пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака е била 2.0 mg дневно. При комбиниран анализ на четири 12-седмични проучвания на пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака (RLS) коригираната разлика при промяната от базовата линия в IRLS скалата общ резултат на 12-тата седмица измерена по IRLS скалата (LOCF/ ITT) е била -4.0 точки (95% CI -5.6, -2.4, p<0.0001; базова линия и седмица 12 LOCF усреднени IRLS точки: ропинирол 28.4 и 13.5; плацебо 28.2 и 17.4).

При 12-седмично плацебо-контролирано полисомнографско проучване на пациенти със синдром на неспокойните крака (RLS) е изследвано влиянието на лечението с ропинирол върху периодичните движения на крайниците по време на сън. Забелязана е статистически значима разлика при периодичните движения на крайниците по време на сън между приемащите ропинирол пациенти и тези, приемащи плацебо от базовата линия до 12-тата седмица.

Въпреки, че няма налични достатъчно данни, които адекватно да демонстрират дългосрочната ефикасност на лечението с ропинирол на синдрома на неспокойните крака (RLS) (виж точка 4.2), при проведените 36-седмични проучвания, при значително по-малка част от пациентите продължили лечението с ропинирол болестта се е повторила в сравнение с пациентите приемали плацебо (съотношение 33% към 58%, p=0.0156).

Комбиниран анализ на данните от четири 12-седмични плацебо-контролирани проучвания на пациенти с умерен до тежък синдром на



непокойните крака (RLS) сочи, че лекуваните пациенти с ропинирол показват значителни подобрения на параметрите на Medical Outcome Study Sleep Scale (точки в скала от 0-100, с изключение на продължителността на съня). Корижираните разлики между лекуваните с ropinirol и тези приемащи плацебо са били: нарушения в съня (-15.2, 95% CI -19.37, -10.94;  $p < 0.0001$ ), продължителност на съня (0.7 часа, 95% CI 0.49, 0.94;  $p < 0.0001$ ), адекватност на съня (18.6, 95% CI 13.77, 23.45;  $p < 0.0001$ ) и дневна сънливост (-7.5, 95% CI -10.86, -4.23;  $p < 0.0001$ ).

Не може да се изключи появата на „ребаунд“ феномен, като следствие от прекратяване на лечението с ропинирол („ребаунд“ в края на лечението). При клинични изследвания, въпреки че средните IRLS общи резултати 7-10 дни след спирането на лечението са били по-високи при пациентите лекувани с ропинирол от тези приемащи плацебо, тежестта на симптомите при пациентите лекувани с ропинирол, последвали спирането на лечението, като цяло не надминават първоначалните.

Клиничните проучвания са провеждани предимно с пациенти от бялата раса.

#### Допълнителен клиничен ефект

Ропинирол влияе на хипоталамуса и хипофизата да инхибират секрецията на пролактин.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### *Абсорбция*

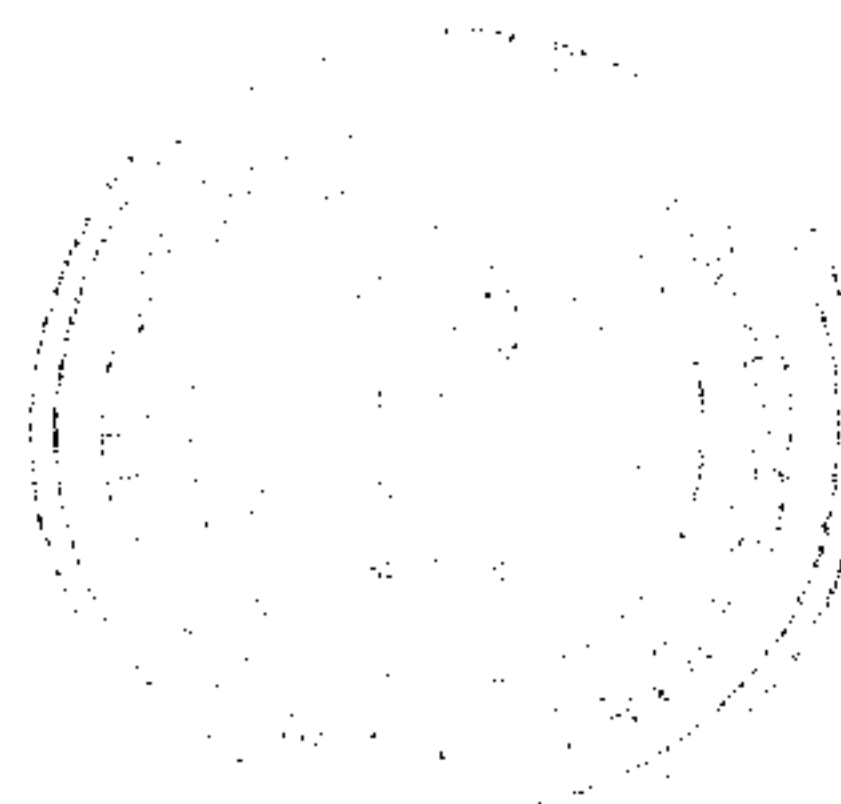
Бионаличността на ропинирол е приблизително 50% (36% до 57%), а  $C_{max}$  (максималната плазмена концентрация) се достига средно за 1.5 часа след приемане на дозата. При наличие на храна, достигането на максималната плазмена концентрация се забавя с около 2.6 часа и пиковите плазмени нива намаляват с около 25%, като това не оказва влияние на бионаличността. Бионаличността на ропинирол варира в широки граници при отделните индивиди.

#### *Разпределение*

Свързването на ропинирол с плазмените протеини е  $< 40\%$  и не оказва влияние върху разпределението му, което е много екстензивно (обем на разпределение в порядъка на 7 l/kg).

#### *Метаболизъм*

Ропинирол се метаболизира основно чрез цитохром P450 изоензим CYP 1A2. Никой от формираните множество метаболити не е отговорен за ефекта на лекарствения продукт, като формирания основен метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ропинирол при изследване на допаминергичната функция в модели при животни.



#### *Елиминиране*

Непроменения ропинирол и метаболитите му се екскретират главно чрез бъбреците. Времето на полуживот на ропинирол е средно 6 часа.

#### *Линейност*

Фармакокинетиката на ропинирол е линейна, като цяло ( $C_{max}$  и AUC) в терапевтичните граници.

#### Популационни характеристики

При пациенти на възраст над 65 години е възможно намаляване на системния клирънс с около 30%.

При пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min) не е наблюдавана промяна във фармакокинетиките на ропинирол. Няма налични данни за пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### *Токсикология:*

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

#### *Генотоксичност:*

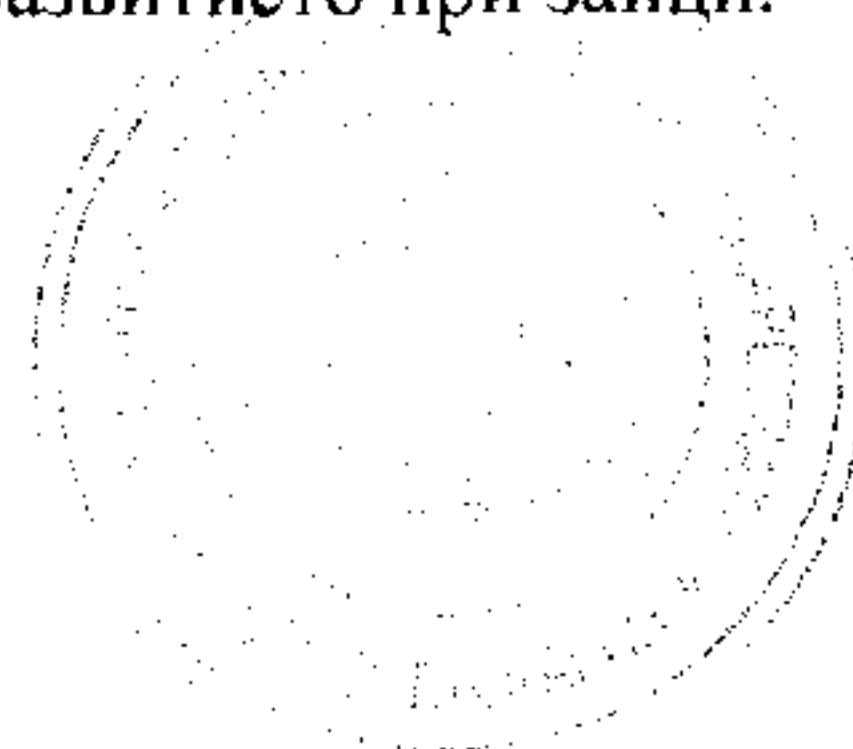
В поредица от обичайни изследвания *in vivo* и *in vitro* не е наблюдавана генотоксичност.

#### *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 видово специфични и не представляват риск по отношение на клиничната употреба на ропинирол.

#### *Репродуктивна токсичност:*

Приложението на ропинирол при бременни плъхове в токсични за майката дози, води до намаляване на теглото на зародиша при 60 mg/kg (около 15 пъти AUC при максимална доза при хора), увеличена смърт на зародиша при 90 mg/kg (около 25 пъти AUC при максимална доза при хора) и малформации на пръстите при доза 150 mg/kg (около 40 пъти AUC при максимална доза при хора). Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове при доза 120 mg/kg (около 30 пъти AUC при максимална доза при хора) и няма показания тази доза да оказва влияние на развитието при зайци.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### **Ядро на таблетката:**

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### **Филмова обвивка:**

Хипромелоза  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Полисорбат 80

**РОПИНСТАД 0.5 mg филмирани таблетки съдържа допълнително:**

Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

**РОПИНСТАД 1 mg филмирани таблетки съдържа допълнително:**

Железен оксид, жълт (E172)  
Индигокармин алуминий (E132)

**РОПИНСТАД 2 mg филмирани таблетки съдържа допълнително:**

Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)  
Индигокармин алуминий (E132)

**РОПИНСТАД 3 mg филмирани таблетки съдържа допълнително:**

Кармин (E120)  
Индигокармин алуминий (E132)  
Сънсет жълто FCF (E110)

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

Не са известни.

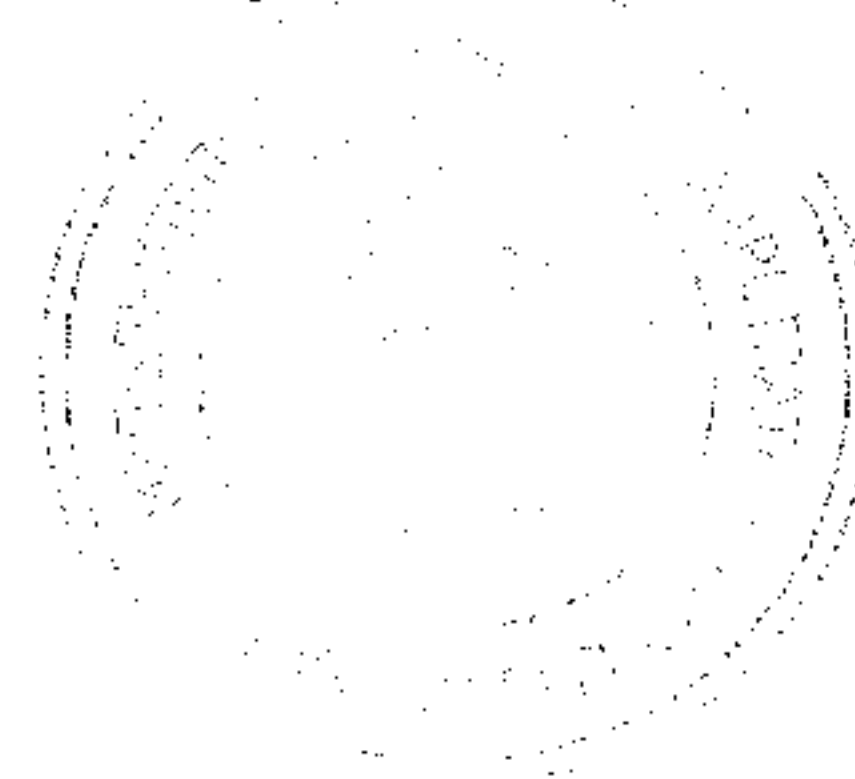
### **6.3 Срок на годност**

**ПВХ/Аklar/Алуминиеви блистери:** 1 година  
РОПИНСТАД 0.25 mg филмирани таблетки  
РОПИНСТАД 0.5 mg филмирани таблетки

**Бутилки изработени от полиетилен с висока плътност:** 18 месеца

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

ПВХ/Аklar/Алуминиеви блистери: Да се съхраняват при температура под 25°C. Да се съхраняват в оригиналната опаковка на сухо място.



Бутилки изработени от полиетилен с висока плътност: Да се съхраняват при температура под 30°C. Да се съхранява в плътно затворената оригинална опаковка на сухо място.

#### **6.5 Данни за опаковката**

**РОПИНСТАД 0.25 mg филмирани таблетки:**

**ПВХ/Аклар/Алуминиеви блистери**

Опаковките съдържачи 7, 12, 21, 30, 50, 60,84, 90, 126 или 210 филмирани таблетки.

**Бутилка изработена от полиетилен с висока плътност с**

**полипропиленова капачка със защита за отваряне от деца:**

Бутилка съдържача 84 филмирани таблетки.

**РОПИНСТАД 0.5 mg филмирани таблетки:**

**ПВХ/Аклар/Алуминиеви блистери**

Опаковките съдържачи 7, 21, 30, 60, 84 или 90 филмирани таблетки.

**Бутилка изработена от полиетилен с висока плътност с**

**полипропиленова капачка със защита за отваряне от деца:**

Бутилка съдържача 84 филмирани таблетки.

***РОПИНСТАД 1.0/ 2.0/3.0 mg филмирани таблетки:***

**Бутилка изработена от полиетилен с висока плътност с**

**полипропиленова капачка със защита за отваряне от деца:**

Бутилка съдържача 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

**STADA Arzneimittel AG**

**Stadastraße 2-18**

**61118 Bad Vilbel**

**Германия**

**Tel.: +49(0)6101 603-0**

**Fax: +49(0)6101 603-259**

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

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

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

