

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕКУИВЪР 0,25 mg филмирани таблетки
РЕКУИВЪР 0,5 mg филмирани таблетки
РЕКУИВЪР 1 mg филмирани таблетки
РЕКУИВЪР 2 mg филмирани таблетки

REQUIVER 0,25 mg film-coated tablets
REQUIVER 0,5 mg film-coated tablets
REQUIVER 1 mg film-coated tablet
REQUIVER 2 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РЕКУИВЪР 0,25 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 0,285 mg ропиниолов хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*), еквивалентен на 0,25 mg ропинирол (*ropinirole*).

РЕКУИВЪР 0,5 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 0,57 mg ропиниолов хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*), еквивалентен на 0,5 mg ропинирол (*ropinirole*).

РЕКУИВЪР 1 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 1,14 mg ропиниолов хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*), еквивалентен на 1 mg ропинирол (*ropinirole*).

РЕКУИВЪР 2 mg: всяка филмирана таблетка съдържа 2,28 mg ропиниолов хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*), еквивалентен на 2 mg ропинирол (*ropinirole*).

Помощни вещества:

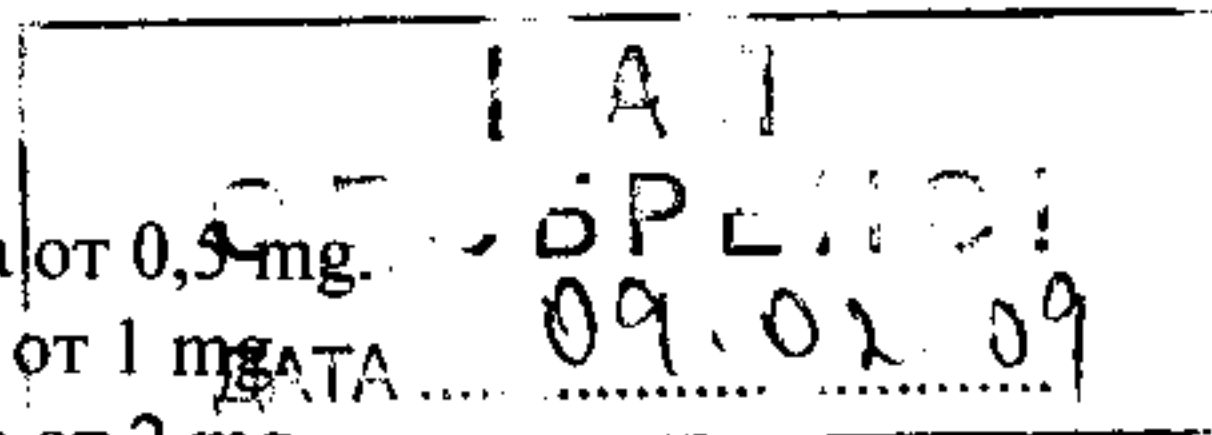
Лактоза и лецитин (соев) E322:

105,08 mg лактоза в една филмирана таблетка от 0,25 mg.

104,81 mg лактоза и 0,1575 mg лецитин в една филмирана таблетка от 0,5 mg.

104,27 mg лактоза и 0,1575 mg лецитин в една филмирана таблетка от 1 mg.

103,19 mg лактоза и 0,1575 mg лецитин в една филмирана таблетка от 2 mg.



За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

РЕКУИВЪР 0,25 mg: бели, кръгли със скосени ръбове филмирани таблетки и гравирани надпис "R 0,25" от едната страна и гладки от другата.

РЕКУИВЪР 0,5 mg: бълти, кръгли със скосени ръбове филмирани таблетки и гравирани надпис "R 0,5" от едната страна и гладки от другата.

РЕКУИВЪР 1 mg: зелени, кръгли със скосени ръбове филмирани таблетки и гравирани надпис "R 1" от едната страна и гладки от другата.

РЕКУИВЪР 2 mg: розови, кръгли със скосени ръбове филмирани таблетки и гравирани надпис "R 2" от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

РЕКУИВЪР е показан за:

Лечение на болест на Parkinson при следните условия:

- Начално лечение като монотерапия, за да се отложи във времето включването на леводопа
- В комбинация с леводопа в хода на заболяването, когато ефектът на леводопа отслабва, става непостоянен и се появяват флукуации на терапевтичния ефект (флукуации при изчерпване на дозата или "on off" флукуации).



- Симптоматично лечение на умерен до тежък Синдром на неспокойните крака (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се титриране на индивидуалната доза спрямо ефикасността и поносимостта.

Възрастни

Болест на Parkinson

РЕКУИВЪР трябва да се приема три пъти дневно, за предпочитане по време на хранене, за да се подобри стомашно-чревната поносимост.

Начало на терапията

Началната доза трябва да бъде 0,25 mg три пъти дневно в продължение на 1 седмица. След това дозата може да се увеличи с по 0,25 mg три пъти дневно, съобразно следните режими:

	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 първоначалното титриране може да се прави седмично повишаване с 0,5 до 1 mg три пъти дневно (1,5 до 3 mg/дневно). Терапевтичният отговор може да бъде наблюдаван между 3 и 9 mg/дневно. Ако не се постигне или не се поддържа задоволителен контрол на симптомите, дозата на ропинирол може да бъде повишена до 24 mg дневно. Дози по-високи от 24 mg дневно не са проучвани.

Ако лечението бъде прекъснато за един или повече дни, трябва да се обмисли повторно титриране на дозата (вж. по-горе).

Когато ропинирол се прилага като допълнителна терапия към леводопа, едновременно прилаганата доза на леводопа може да бъде намалена постепенно с около 20%.

Когато се преминава на лечение от друг допаминов агонист към ропинирол, преди започване на терапията с ропинирол трябва да се следват препоръките за спиране на лечението на предния продукт, дадени от притежателя на разрешението за употреба.

Както и при останалите допаминови агонисти е необходимо постепенно да бъде спряно лечението с ропинирол, чрез намаляване броя на дневните дози за период от една седмица.

При нереални или непрактични дози с този лекарствен продукт, трябва да се използват другите предлагани концентрации на продукта.

Синдром на неспокойните крака

РЕКУИВЪР трябва да се приема точно преди лягане, макар, че дозата може да се приеме до 3 часа преди почивка. Ропинирол може да се приема с храна, за подобряване на стомашно-чревния толеранс.



Начало на терапията (седмица 1)

Препоръчителната начална доза е 0,25 mg веднъж дневно за 2 дни (прилагани, както е описано по-горе). Ако тази доза се понася добре, дозата трябва да бъде повишена до 0,5 mg дневно за останалите дни от първата седмица.

Терапевтичен режим (седмица 2 и следващите)

След започване на терапията дневната доза трябва да се повишава до постигане на оптимален терапевтичен отговор. Средната доза в клинични изпитвания при пациенти с умерен до тежък Синдром на неспокойните крака е била 2 mg веднъж дневно.

Дозата може да се повиши до 1 mg дневно на седмица 2. След това дозата може да се повишава с 0,5 mg седмично за периода от следващите две седмици до доза от 2 mg дневно. При някои пациенти, за получаване на оптимално подобрене може да се наложи постепенно повишаване на дозата до максимална от 4 mg веднъж дневно. В клинични изпитвания дозата е била повишавана с 0,5 mg всяка седмица до 3 mg веднъж дневно, и след това с 1 mg до максималната препоръчителна доза от 4 mg веднъж дневно, както е показано в следващата таблица.

Седмица	2	3	4	5*	6*	7*
Доза (mg)/веднъж дневно	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0

*До постигането на оптимално подобрене при някои пациенти.

Дози над 4 mg веднъж дневно не са били проучвани при пациенти със Синдром на неспокойните крака.

Отговорът на пациента към ропинирол трябва да се оцени след 3 месечно лечение (вж. точка 5.1). По това време трябва да се обмислят предписаната доза и необходимостта от продължаване на терапията. Ако лечението бъде прекъснато за повече от няколко дни, то трябва да се започне с титриране на дозата, което се изпълнява, както е описано по-горе.

Обща информация за всички терапевтични показания

Деца и юноши

РЕКУИВЪР не се препоръчва за употреба при деца под 18 годишна възраст, поради липса на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти над 65 годишна възраст клирънсът на ропинирол е намален. Повишаването на дозите трябва да бъде постепенно и титрирането да е в зависимост от симптоматичния отговор.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min) не се налага адаптация на дозата.

4.3 Противопоказания

РЕКУИВЪР 0,25 mg филмирани таблетки: свръхчувствителност към ропинирол или към някое от помощните вещества.

РЕКУИВЪР 0,5/1/2 mg филмирани таблетки: свръхчувствителност към ропинирол, соя, фъстъци или към някое от помощните вещества.



Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
Чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ропинирол не трябва да се прилага за лечение на невролептична акатизия, такикинезия (индуцирана от невролептици компулсивна тенденция за вървене) или вторичен Синдром на неспокойните крака (напр. предизвикан от бъбречна недостатъчност, желязо-дефицитна анемия или бременност).

По време на лечението с ропинирол може да се наблюдават симптоми на парадоксално влошаване на Синдрома на неспокойните крака, появяващи се с ранно начало (усилване) и повторна поява на симптоми в ранните сутрешни часове (сутрешен рибануд). В такива случаи лечението трябва да бъде преразгледано и да се обмисли адаптация на дозата или преустановяване на терапията.

При болестта на Parkinson ропинирол не често се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване (вж. точка 4.8) макар, че при Синдрома на неспокойните крака този феномен е много рядък. Внезапно заспиване в ежедневието, в някои случаи без осъзнаването му или без предупредителни признаци е било съобщавано рядко. Пациентите трябва да са информирани за този феномен и посъветвани да бъдат внимателни, ако шофират или работят с машини по време на лечението с ропинирол. Пациентите, които са станали сънливи и/или са получили епизоди на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това, трябва да се обмисли намаляване на дозата или спиране на лечението.

Пациенти с големи психиатрични или психотични нарушения, не трябва да бъдат лекувани с допаминови агонисти, освен ако потенциалните ползи надхвърлят рисковете (вж. също точка 4.5).

При пациенти с болест на Parkinson лекувани с допаминови агонисти, включително РЕКУИВЪР, са били съобщени патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност и повишено либидо (вж. точка 4.8).

Нарушения на импулсия контрол, включително патологична склонност към хазарт и хиперсексуалност и повишено либидо, са били съобщени при пациенти лекувани с допаминови агонисти включително ропинирол, главно за болест на Parkinson (вж. точка 4.8).

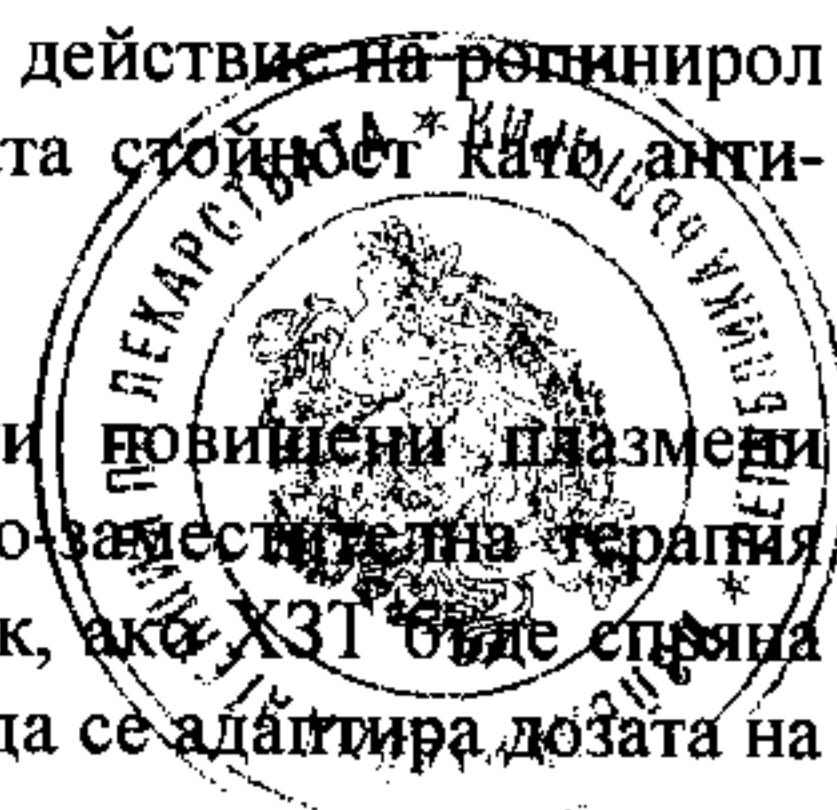
Поради риск от хипотония, пациентите с тежко сърдечно-съдово заболяване (и главно коронарна инсуфициенция) трябва да бъдат лекувани предпазливо. Препоръчва се мониториране на артериалното налягане, особено в началото на лечението (поради риск от ортостатична хипотония).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са били наблюдавани взаимодействия между ропинирол и леводопа или домперидон (лекарствен продукт за лечение на гадене и повръщане), които биха наложили адаптация на дозите на някои от другите лекарствени продукти. Домперидон антагонизира допаминергичното действие на ропинирол в периферията и не преминава кръвно-мозъчната бариера. Оттук и неговата стойност като антиеметик при пациенти лекувани с централно действащи допаминови агонисти.

При пациенти лекувани с високи дози естрогени са били наблюдавани повишени плазмени концентрации на ропинирол. При пациенти, които вече получават хормоно-заместителна терапия (ХЗТ), лечението с ропинирол може да започне по обичайния начин. Все пак, ако ХЗТ бъде спрян или започната на фона на лечението с ропинирол, може би ще е необходимо да се адаптира дозата на ропинирол съобразно клиничния отговор.



Ропинирол се метаболизира главно от изоензим CYP1A2 на цитохром P450. Фармакокинетично проучване (ропинирол в доза 2 mg три пъти дневно) при пациенти с болест на Parkinson е показало, че ципрофлоксацин повишава C_{max} и AUC на ропинирол съответно с 60% и 84%, с потенциален риск от нежелани лекарствени реакции. Следователно при пациенти, които вече получават ропинирол, при които се започне или спира лечение с продукти, за които е известно че инхибират CYP1A2 напр. ципрофлоксацин, еноксацин или флуоксамин, може да е необходимо адаптиране на дозата.

Фармакокинетично проучване при пациенти с Болест на Parkinson за взаимодействия между ропинирол (в доза от 2 mg три пъти дневно) и теофилин, който е субстрат на CYP 1A2 не е показало промяна във фармакокинетиките на ропинирол или теофилин. Затова не се очаква ропинирол да се конкурира с метаболизма на други лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP1A2.

Въз основа на *in vitro* данни ропинирол в терапевтични дози притежава малък потенциал да инхибира цитохром P450. Следователно няма вероятност ропинирол да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти по механизма на цитохром P450.

Известно е, че пушенето индуцира метаболизма на CYP1A2, затова, ако пациентите спрат или започнат да пушат по време на лечението с ропинирол, може да се наложи адаптация на дозата.

Невролептиците и други централно действащи допаминови антагонисти, като сулпирид или метоклопрамид могат да намалят ефикасността на ропинирол, поради което едновременната употреба на тези лекарствени продукти и ропинирол трябва да се избягва.

Прилагането на ропинирол с антихипертензивни и антиаритмични лекарствени продукти не е било проучено. Когато тези вещества се прилагат едновременно с ропинирол е необходимо внимание, поради неизвестния потенциал за поява на хипотония, брадикардия или други аритмии.

Няма информация за вероятността за взаимодействие между ропинирол и алкохол. Както и при другите централно действащи лекарства, пациентите трябва да бъдат предупредени да не приемат ропинирол с алкохол.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на ропинирол при бременни жени.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Тъй като потенциалният риск при хора не е известен, препоръчва се ропинирол да не се използва по време на бременност, освен в случай, че потенциалните ползи за пациента надхвърлят потенциалния риск за фетуса.

Ропинирол не трябва да се използва от кърмещи майки, тъй като може да потисне лактацията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ропинирол повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, лекувани с ропинирол и получаващи сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да са информирани да се въздържат от шофиране или дейности, при които нарушената способност за концентрация може да постави тях или други хора в риск от сериозна травма или смърт (напр. работа с машини) до пълното изчезване на тези рецидивиращи епизоди и сънливост (вж. също точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу съобразно системо-органните класове и честота. Честотата на появяването им се определя 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна



честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Честите и нечести събития като цяло са били определени от сборните данни за безопасност, получени за популацията включена в клинично изпитване и са цитирани като разликата над плацебо. Редки и много редки нежелани лекарствени реакции са били определени като цяло от пост-маркетинговите данни и са представени главно като съобщена честота, а не като реална такава.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Синдром на неспокойните крака

От клинични изпитвания провеждани при Синдрома на неспокойните крака най-честата нежелана реакция е била гадене (приблизително 30% от пациентите). Нежеланите реакции са били леки до умерени и са се появявали в началото на терапията или при повишаване на дозата и само няколко пациенти са се оттеглили от клиничните изпитвания, поради нежелани реакции.

Таблицата по-долу представя нежеланите лекарствени реакции съобщени за ропинирол по време на 12-седмични клинични изпитвания в честота 1% над плацебо или такива, съобщавани като нечести, но за които е известно, че са свързани с ропинирол (ропинирол n=309, плацебо n=307).

Системо-органични класове	Честота		
	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
Нарушения на нервната система		Синкоп, сомнолентност и замаяване (включително вертиго)	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене и повръщане	Коремна болка	
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония и хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отпадналост	
Психични нарушения		Нервност	Объркване

При проведени отворени продължителни изпитвания е било съобщавано нечесто за халюцинации.

По време на лечението с ропинирол може да се наблюдават симптоми на парадоксално влошаване на Синдрома на неспокойните крака, появяващи се с ранно начало (усилване) и повторна поява на симптоми в ранните сутрешни часове (сутрешен рибанд).

Лечение на нежеланите реакции.

Ако пациентите получат значими нежелани реакции, трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако нежеланите реакции отслабват, трябва да се предприеме постепенно титриране на дозата. Ако е необходимо, може да се използват антиеметици, които не са централно действащи допаминови антагонисти като домперидон.



Болест на Parkinson

Системо- органи класове	Монотерапия или допълнителна терапия	Честота			
		Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	И двете	Сомнолент- ност	Замайване (включител но вертиго)	Изразена сомнолентност през деня и внезапно заспиване	
	Монотерапия	Синкоп			
	Допълнителна терапия	Дискинезия			
Стомашно- чревни нарушения	И двете	Гадене	Киселини		
	Монотерапия		Коремна болка, повръщане и киселини		
Съдови нарушения	И двете			Хипотония и ортостатична хипотония (рядко тежка)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Монотерапия		Оток на долните крайници		
Хепатобили- арни нарушения	И двете				Черно- дробни реакции и повишени черно- дробни ензими
Психични нарушения	И двете		Халюцинаци и	Психотични реакции (различни от халюцинации) включително делириум, налудности и параноя	
	Допълнителна терапия		Объркване, халюцина ция		

И двете: Монотерапия и допълнителна терапия



При пациентите на терапия с допаминови агонисти за лечение на болестта на Parkinson, включително РЕКУИВЪР е било съобщено, че проявяват патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност и повишено либидо. Тези нарушения са били съобщавани главно при високи дози и са били обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

РЕКУИВЪР 0,5/1/2 mg филмирани таблетки: соевият лецитин може много рядко да предизвика алергични реакции.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания не са били съобщени случаи на целенасочено предозиране с ропинирол. Очаква се симптомите на предозиране с ропинирол да са свързани с неговата допаминергична активност. Тези симптоми могат да бъдат облекчени с подходящо лечение с антагонисти на допамина като невролептици или метоклопрамид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Допаминергични средства, допаминови агонисти; АТС код: N04BC04

Ропинирол е не-ерголинов D2/D3 агонист на допамина, който стимулира стриалните допаминови рецептори.

Ропинирол облекчава допаминовия дефицит, който е характерен за болестта на Parkinson като стимулира стриалните допаминергични рецептори.

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

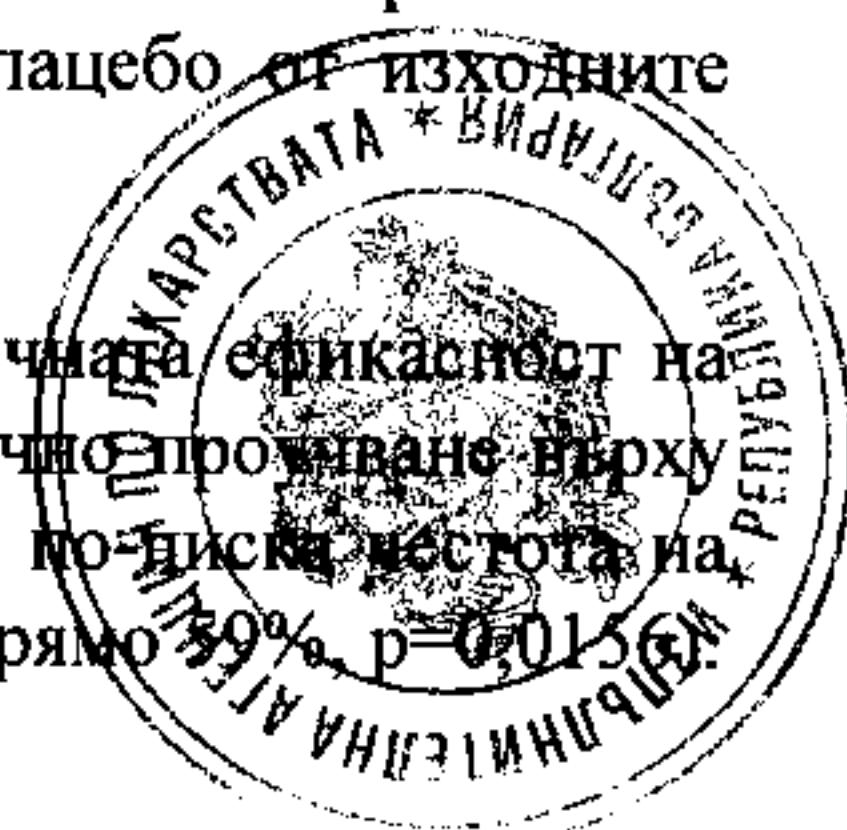
Клинична ефикасност при Синдрома на неспокойните крака

Ропинирол трябва да се предписва само на пациенти с умерен до тежък идиопатичен Синдром на неспокойните крака. Умереният до тежък идиопатичен Синдром на неспокойните крака типично се диагностицира при пациенти, страдащи от безсъние или тежък дискомфорт в крайниците.

В четири 12-седмични изпитвания за ефикасност, пациенти със Синдрома на неспокойните крака са били рандомизирани да получат ропинирол или плацебо и ефектите върху ИСНК-скалата на 12-та седмица са били сравнени с изходните показатели. Средната доза на ропинирол за умерено до тежко болни пациенти е била 2,0 mg/дневно. В комбиниран анализ на пациенти с умерен до тежък Синдром на неспокойните крака, включени в четирите 12-седмични изпитвания, адаптираното терапевтично различие за промяната от изходната ИСНК-скала на 12-та седмица LOCF *Intent-to-treat* популация е била -4,0 точки (95% коефициент на доверителност -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; изходни и на 12-та седмица LOCF средни ИСНК точки: ропинирол 28,4 и 13,5; плацебо 28,2 и 17,4).

12-седмично плацебо-контролирано полисомнографско проучване на пациенти със Синдрома на неспокойните крака е проучило ефекта на лечението с ропинирол по отношение на периодичните движения на краката по време на сън. Била е наблюдавана статистически значима разлика в периодичните движения на краката по време на сън между ропинирол и плацебо от изходните стойности до 12-та седмица.

Макар, че няма достатъчно данни, които адекватно да демонстрират дългосрочната ефикасност на ропинирол при Синдром на неспокойните крака (вж. точка 4.2), едно 36-седмично проучване върху пациенти, които са продължили да приемат ропинирол, е показало значително по-ниска честота на рецидивите в сравнение с пациенти, рандомизирани да получат плацебо (33% спрямо 59%, $p = 0,0156$).



Комбиниран анализ на данни от пациенти с умерен до тежък Синдром на неспокойните крака в четири 12-седмични плацебо контролирани изпитвания е показал, че пациентите лекувани с ропинирол са съобщавали значително подобрене спрямо плацебо по параметрите на Скалата на съня, според медицинския изход на проучването (Medical Outcome Study Sleep Scale) (точки в диапазона 0-100 с изключение на количеството на съня). Адаптираните терапевтични разлики между ропинирол и плацебо са били: нарушения на съня (-15,2; 95% CI -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), количество сън (0,7 (аса, 95% CI 0,49; 0,94); $p < 0,0001$), адекватност на съня (18,6, 95% CI 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) и сомнолентност през деня (7,5; 95% CI -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Не може да бъде изключен рибануд феномен след прекъсване на лечението с ропинирол (рибануд феномен при изчерпване на терапията). В клинични изпитвания обаче, средните общи ИСНК-резултати 7-10 дни след спиране на терапията са били по-високи при пациентите лекувани с ропинирол, отколкото при пациентите с плацебо, тежестта на симптомите след прекратяване на терапията като цяло не е надвишавала изходната оценка за пациентите на лечение с ропинирол.

В клиничните изпитвания повечето от пациентите са били от бялата раса.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на ропинирол след перорално приложение е бърза. Бионаличността на ропинирол е приблизително 50% (36 до 57%) с достигане на C_{max} приблизително 1,5 часа след дозата. В присъствието на храна C_{max} е забавено с около 2,6 часа и пиковите плазмени нива са били намалени с 25%, без ефект върху бионаличното количество. Бионаличността на ропинирол варира в голяма степен между отделните хора.

Разпределение

Ропинирол се свързва с плазмените протеини в ниска степен (10 -40 %).

В съответствие с неговата висока липофилност, ропинирол показва голям обем на разпределение (следна стойност 6,7 l/kg, диапазон 3,4 – 19,5 l/kg) и се очиства от системното кръвообращение със среден елиминационен полуживот от около 6 часа (диапазон 3,4 – 10,2 часа) и истински клирънс след перорално приложение от 58,7 l/h (диапазон 18,5 – 132 l/h).

Метаболизъм

Ропинирол се метаболизира главно от изоформата CYP1A2 на цитохром P450. Нито един от образуваните основни метаболити не е ангажиран в активността на продукта, главният метаболит е 100-кратно по-слабо активен от ропинирол в животински модели, изследващи допаминергичната функция.

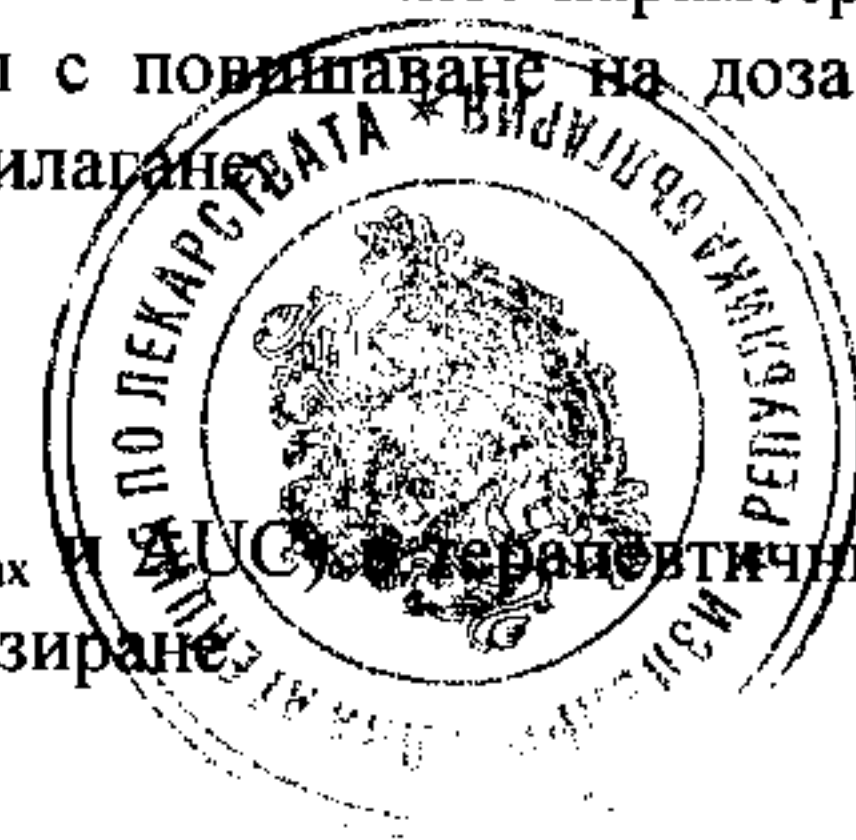
Елиминация

Непромененият ропинирол и неговите метаболити се екскретират основно през бъбреците. Елиминационният полуживот на ропинирол е средно 6 часа.

Била е наблюдавана широка интер-индивидуална вариабилност във фармакокинетичните параметри, и повишаването на системната експозиция (C_{max} и AUC) на ропинирол с повишаване на доза в рамките на терапевтичния диапазон е пропорционална след еднократно прилагане.

Линейност

Фармакокинетичните параметри на ропинирол са линейни като цяло (C_{max} и AUC) в терапевтичния диапазон между 0,25 mg и 4 mg, след единична доза и след многократно дозиране.



Характеристики на специфични популации

При пациенти над 65 годишна възраст е възможно намаление на системния клирънс на ропинирол с около 30%.

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min) не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на ропинирол. Няма данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Токсикологичният профил се определя главно от фармакологичната активност на лекарството: промени в поведението, хипопрولاктинемия, понижено артериално налягане и сърдечна честота, птоза и хиперсаливация. В дългосрочно проучване с високи дози (50 mg/kg), провеждано с плъхове албиноси е била наблюдавана ретинална дегенерация, вероятно асоциирана с повишената експозиция на светлина.

Генотоксичност

В обичайния набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания не е била наблюдавана генотоксичност.

Карциногенност

От двегодишни проучвания проведени с мишки и плъхове в дози до 50 mg/kg, не са били намерени доказателства за какъвто и да е карциногенен ефект в мишките. При плъховете, единствената наблюдавана лезия свързана с лекарството е била хиперплазия на Лайдиговите клетки, водеща до тестикуларен аденом вследствие на хипопрولاктинемичния ефект на ропинирол. Счита се, че тези лезии са видово-специфичен феномен и не представляват опасност за клиничната употреба на ропинирола.

Репродуктивна токсичност

Прилагането на ропинирол на бременни плъхове в дози токсични за майката, е довело до намаляване теглото на фетуса при доза от 60 mg/kg (приблизително 15 пъти AUC спрямо максималната доза за хора), повишена смъртност при 90 mg/kg (приблизително 25 пъти AUC спрямо максималната доза за хора) и малформации на пръстите при 150 mg/kg (приблизително 40 пъти AUC спрямо максималната доза за хора). При доза от 120 mg/kg не са били наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове (приблизително 30 пъти AUC спрямо максималната доза за хора) и няма индикации за ефект върху развитието на зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат



Обвивка на таблетката (Опадри II 85F18422) за РЕКУИВЪР 0,25 mg:
Поливинилов алкохол – частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк

Обвивка на таблетката (Опадри II 85G32558) за РЕКУИВЪР 0,5 mg:
Поливинилов алкохол – частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Лецитин (соев) (E322)
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид черен (E172)

Обвивка на таблетката (Опадри II 85G11948) за РЕКУИВЪР 1 mg:
Поливинилов алкохол – частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171Ч)
Макрогол 3350
Талк
Лецитин (соев) (E322)
FD&C Синьо #2/ Индигокармин алуминий (E132)
Железен оксид жълт (E172)

Обвивка на таблетката (Опадри II 85G34363) за РЕКУИВЪР 2 mg:
Поливинилов алкохол – частично хидролизиран
Титанов диоксид (E171Ч)
Макрогол 3350
Талк
Лецитин (соев) (E322)
Кармин (E120)
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

РЕКУИВЪР 0,25 mg: Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

РЕКУИВЪР 0,5 mg: Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

РЕКУИВЪР 1 mg: Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

РЕКУИВЪР 2 mg: Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Alu/PVC – алуминиеви блистери. Видове опаковки:

РЕКУИВЪР 0,25 mg: 12, 15, 21, 24, 30, 60, 81, 84, 90, 100, 126, 210 и 50 блистера/индивидуални таблетки (болнична опаковка).

РЕКУИВЪР 0,5 mg: 15, 21, 28, 30, 60, 84, 90 100 и 126 таблетки.

РЕКУИВЪР 1 mg: 15, 21, 30, 60, 84, 90 и 100 таблетки.



РЕКУИВЪР Teva 2 mg: 15, 21, 28, 30, 60, 84, 90 и 100 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

Тева Фармасютикалс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А)

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009

