

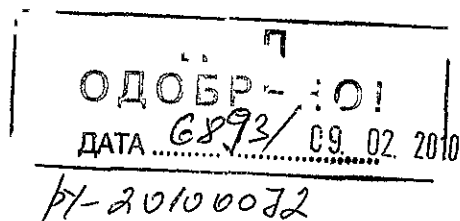
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ropison 0.25 mg film-coated tablets
Рописон 0,25 mg филмирани таблетки

Ropison 0.5 mg film-coated tablets
Рописон 0,5 mg филмирани таблетки

Ropison 1.0 mg film-coated tablets
Рописон 1,0 mg филмирани таблетки

Ropison 2.0 mg film-coated tablets
Рописон 2,0 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ропиниолов хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*) еквивалентен на 0,25 / 0,5 / 1,0/ 2,0 mg ропиниол (*ropinirole*).

Рописон 0,25 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа ропиниолов хидрохлорид еквивалентен на 0,25 mg ропиниол. Помощни вещества: 72,97 mg лактоза (като лактоза монохидрат и лактоза, безводна)

Рописон 0,5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа ропиниолов хидрохлорид еквивалентен на 0,5 mg ропиниол. Помощни вещества: 72,68 mg лактоза (като лактоза монохидрат и лактоза, безводна)

Рописон 1,0 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа ропиниолов хидрохлорид еквивалентен на 1 mg ропиниол. Помощни вещества: 72,11 mg лактоза (като лактоза монохидрат и лактоза, безводна)

Рописон 2,0 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа ропиниолов хидрохлорид еквивалентен на 2 mg ропиниол. Помощни вещества: 70,97 mg лактоза (като лактоза монохидрат и лактоза, безводна)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Рописон 0,25 mg: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и означение „253” от едната страна и „G” от другата страна.

Рописон 0,50 mg: бледо жълти до жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и означение „254” от едната страна и „G” от другата страна.

Рописон 1,0 mg: бледо зелени до зелени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и означение „255” от едната страна и „G” от другата страна.

Рописон 2,0 mg: бледо розови до розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове и означение „256” от едната страна и „G” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Лечение на Паркинсонова болест при следните случаи:

Начална монотерапия , с цел да се отложи във времето необходимостта от започване на лечение с леводопа

Комбинирана терапия с леводопа, когато в хода на заболяването ефектът на леводопа се изчерпва или става непостоянен и се появяват флукуации в терапевтичния ефект (феномен на изчерпване или "on-off" флукуации)

Или

За лечение на умерен до тежък идиопатичен синдром на неспокойните крака (виж т. 5.1.).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Болест на Паркинсон

Възрастни

Препоръчва се титриране на индивидуалната дозировка съобразно ефикасността и поносимостта.

Рописон трябва да се приема три пъти дневно, за предпочитане по време на хранене, за да подобри поносимостта от страна на гастроинтестиналния тракт.

Начало на лечението

Началната доза на ропинирол трябва да бъде 0,25 mg три пъти дневно за 1 седмица. След това дозировката на ропинирол може да се увеличава с 0,25 mg три пъти дневно съгласно следната схема.

	Седмица			
	1	2	3	4
Единична доза (mg) ропинирол	0,25	0,5	0,75	1,0
Обща дневна доза (mg) ропинирол	0,75	1,5	2,25	3,0

Терапевтичен режим

След началното титриране може да се приложи седмично увеличение на дозата от 0,5 до 1 mg ропинирол три пъти дневно (1,5 to 3 mg/дневно)

Терапевтичен отговор може да се наблюдава при дози между 3 и 9 mg ропинирол дневно. В случай, че не се постигне или поддържа задоволителен контрол на симптоматиката след първоначалното титриране, описано по-горе, дозата на ропинирол може да бъде повишена до 24 mg дневно.

Не са проучвани дози на ропинирол над 24 mg дневно.

Ако лечението е прекъснато за един или повече дни трябва да се има предвид, че повторно започване на лечението трябва да бъде направено чрез титриране на дозата (виж по-горе).

Когато Рописон се прилага като допълващо лечение към леводопа, дозировката на леводопа може да се намали постепенно, съобразно симптоматичния отговор. При клинични изпитвания при пациенти, лекувани с Рописон в комбинация с леводопа, дозата на леводопа е била намалена постепенно до около 20%. При началното титриране на дозата на ропинирол, при пациенти в напреднал стадий на болестта на Паркинсон, приемащи ропинирол в комбинация с леводопа, е възможна появата на дискинезия. При клинични проучвания е показано, че намаляване на дозата на леводопа може да повлияе благоприятно дискинезията (виж т. 4.8.).

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



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

Синдром на неспокойните крака
Перорално приложение

Възрастни

Препоръчва се титриране на индивидуалната дозировка съобразно ефикасността и поносимостта. Ропиниrol трябва да се приема непосредствено преди лягане или до 3 часа преди лягане. Ропиниrol може да се приема с храна, за да се подобри поносимостта от страна на гастроинтестиналния тракт.

Начало на лечението (1-ва седмица)

Препоръчваната начална доза е 0,25 mg веднъж дневно (приложена както е описано по-горе) в продължение на 2 дни. Ако тази доза се понася добре от пациента, дозата може да се увеличи до 0,5 mg веднъж дневно за останалите дни от първата седмица.

Терапевтичен режим (от втората седмица нататък)

След началното титриране дозата може да се увеличи до постигане на оптимален терапевтичен отговор. При клинични проучвания при пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака средната доза е 2 mg веднъж дневно.

Дозата може да се увеличи до 1 mg веднъж дневно през втората седмица. След това дозата може да бъде увеличавана с 0,5 mg на седмица през следващите две седмици, докато се достигне доза от 2 mg веднъж дневно. За да се постигне оптимално подобрение, при някои пациенти, дозата може да се увеличи постепенно до 4 mg веднъж дневно. При клинични проучвания дозата е увеличавана с 0,5 mg всяка седмица до достигане на доза 3 mg дневно и след това с 1 mg до максималната препоръчителна доза от 4 mg веднъж дневно, както е показано в таблица 1.

Дози над 4 mg веднъж дневно не са изследвани при пациенти със синдром на неспокойните крака.

Таблица 1 Титриране на дозата

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

*За да бъде постигнато оптимално подобрение при някои пациенти.

Терапевтичният отговор на пациента към ропиниrol трябва да се оцени след 3 месеца (виж т. 5.1.). В този момент 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

Ропиниrol не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността му.

Пациенти в напреднала възраст

Клирънсът на ропиниrol е понижен при пациенти на възраст над 65 години. Увеличаването на дозата трябва да става постепенно и да се титрира съобразно повлияването на симптоматиката.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min).

4.3 Противопоказания

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



Увредена чернодробна функция

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради фармакологичното действие на ропинирол и рискът от хипотензия, той трябва да се прилага предпазливо при пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване (по-специално коронарна недостатъчност).

Едновременното приложение на ропинирол с антихипертинзивни и антиаритмични средства не е проучвано. Необходимо е внимание при едновременното предписване на тези съединения и ропинирол, тъй като не е известна вероятността за поява на хипотензия, брадикардия или други аритмии.

Ропинирол не трябва да се прилага за лечение на невролептична акатизия, тасикинезия (невролептично индуцирана непреодолима склонност към ходене) или вторичен синдром на неспокойните крака (напр. предизвикан от бъбречна недостатъчност, желязодефицитна анемия или бременност).

По време на лечението с ропинирол може да се наблюдава парадоксално влошаване на синдрома на неспокойните крака, настъпващо с по-ранно начало (аугментация) и повторение на симптомите в ранните сутрешни часове (ранен сутрешен „ребаунд“). В този случай лечението трябва да се преразгледа и да се адаптира дозировката или да се вземе решение за прекратяване на лечението.

Ропинирол е свързан със случаи на сънливост и внезапно заспиване, по специално при пациенти с Паркинсонова болест (виж т. 4.8.), докато при синдрома на неспокойните крака този феномен е много рядък. Независимо от това, пациентите трябва да бъдат информирани за този феномен и посъветвани да подхождат с повишено внимание към шофиране и работа с машини по време на лечението с ропинирол. Пациентите, при които са се проявили сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване не трябва да шофират или работят с машини. Освен това, може да се обсъди намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Пациентите с тежки психотични разстройства не трябва да бъдат лекувани с допаминови агонисти, освен ако очакваната полза от лечението не превишава риска. Патологично увлечение към хазарт, повишено либидо и хиперсексуалност са съобщавани при пациенти, лекувани за болестта на Паркинсон с допаминови агонисти, вкл. ропинирол. Тези нарушения са докладвани особено при високи дози и обикновено са обратими при намаляване на дозата или преустановяване на лечението. При някои случаи са били налице и рискови фактори като анамнеза за компулсивно поведение (виж т. 4.8.).

Ропинирол 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. Пациенти с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

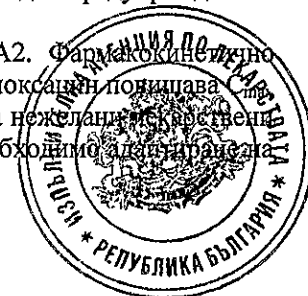
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Невролептиците и други централно активни допаминови антагонисти, като сулпирид или метоклопрамид, могат да намалят ефикасността на ропинирол, ето защо едновременната употреба на тези лекарства трябва да се избягва.

Не е наблюдавано фармакологично взаимодействие между ропинирол и леводопа или домперидон, което би наложило коригиране на дозировката на някое от лекарствата. Повишени плазмени концентрации на ропинирол са наблюдавани при пациенти, лекувани с високи дози естрогени. При пациенти на хормон-заместителна терапия лечението с ропинирол може да започне по обичайния начин. Но, ако хормон-заместителната терапия бъде спряна или въведена по време на лечението с ропинирол може да е необходимо коригиране на дозировката на ропинирол.

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

Ропинирол се метаболизира главно чрез цитохром P450 изоензим CYP1A2. Фармакокинетично проучване (с ропинирол 2 mg, приеман три пъти дневно) показва, че ципрофлоксацин повишава C_{max} и AUC на ропинирол съответно с 60% и 84%, с потенциален риск от поява на нежелани лекарствени реакции. Затова, при пациенти, които вече приемат ропинирол, може да е необходимо да се коригира дозата.



дозировката когато се започва или спира лечение с лекарствени продукти, за които се знае, че инхибират CYP1A2, напр. ципрофлоксацин, еноксацин или флувоксамин.

При изучаване на фармакокинетичните взаимодействия между ропинирол (приеман в доза 2 mg, три пъти дневно) и теофилин, като субстрат на CYP1A2, 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 CYP1A2.

Резултати от *in-vitro* проучване показват, че ропинирол в терапевтични дози има малък потенциал да инхибира цитохлом P450. Следователно, малко вероятно е ропинирол да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти посредством механизма на цитохром P450.

Известно е, че тютюнопушенето индуцира метаболизма на CYP1A2, ето защо ако пациента спре или започне да пуши по време на лечението с ропинирол е възможно да е необходимо адаптиране на дозата.

Не е наблюдавано фармакологично взаимодействие между ропинирол и домперидон (лекарствен продукт, използван при гадене и повръщане), което да изисква коригиране на дозата на който и да е от лекарствените продукти. Домперидон антагонизира допаминергичното действие на ропинирол периферно и не преминава кръвно-мозъчната бариера. От тук и неговото значение като антиеметик при пациенти, лекувани с централно действащи допаминови агонисти.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на ропинирол при бременни жени.

Изпитванията при животни са показали репродуктивна токсичност (виж т. 5.3.). Тъй като потенциалният риск за хората е неизвестен, не се препоръчва употребата на ропинирол по време на бременност, освен ако потенциалната полза за пациентката не превишава риска за плода.

Ропинирол на трябва да се използва по време на кърмене, тъй като потиска лактацията.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, лекувани с ропинирол, при които се появяват епизоди на сънливост и/или внезапно заспиване трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от шофиране или дейности, при които нарушаване на вниманието може сериозно да навреди или причини смърт на тях самите или на други хора (напр. работа с машини), докато повтарящите се епизоди на внезапно заспиване и сънливостта не бъдат преодолени (виж т. 4.4.).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу, класифицирани по системи и органи и по честота. В зависимост от честотата реакциите са: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Употреба на ропинирол при болест на Паркинсон

Отбелязани са нежеланите реакции наблюдавани при клинични проучвания като монотерапия и като допълнително лечение към леводопа.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота реакции на свръхчувствителност (вкл. уртикария, ангиоедем, обрив, пруритус).

Психични нарушения

Чести: халцинации.



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

При пациенти, лекувани за болестта на Паркинсон с допаминови антагонисти, включително ропинирол, особено при високи дози, са докладвани признаци на патологично увлечение към хазарта, повишено либидо и хиперсексуалност, обикновено обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Клинични проучвания с комбинирана терапия

Чести: обърканост.

Нарушения на нервната система

Много чести: сънливост

Чести: замаяност (включително вертиго).

Нечести: епизоди на внезапно заспиване, силно изразена дневна сънливост.

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

Клинични проучвания като монотерапия

Много чести: синкоп.

Клинични проучвания с комбинирана терапия

Много чести: дискинезия. При началното титриране на дозата на ропинирол, при пациенти в напреднал стадий на болестта на Паркинсон, е възможна появата на дискинезия.

При клинични проучвания е показано, че намаляване на дозата на леводопа може да повлияе благоприятно дискинезията (виж т. 4.2.).

Съдови нарушения

Нечести: постурална хипотония, хипотония.

Постуралната хипотония и хипотонията рядко са били тежки.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене.

Чести: киселини в стомаха.

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

Клинични проучвания като монотерапия

Чести: отоци по краката.

Употреба на ропинирол при синдром на неспокойните крака

При клинични изпитвания при пациенти със синдром на неспокойните крака най-често срещаната нежелана реакция е гадене (при около 30% от пациентите). Нежеланите реакции са били обикновено леки до умерени и са възниквали при започване на лечението или при увеличаване на дозата. Клиничните изпитвания при няколко пациенти са преустановени поради проявилите се нежелани реакции.



В таблица 2 са изброени нежеланите лекарствени реакции наблюдавани по време на 12-седмични клинични проучвания при $\geq 1,0\%$ повече пациенти отколкото при плацебо или такива докладвани като нечести, но за които е известно, че са свързани с ропиниrol.

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, докладвани при 12-седмични клинични проучвания при пациенти със синдром на неспокойните крака (ропиниrol n=309, плацебо n=307)

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

Халюцинации са докладвани като нечести в отворената фаза на дългосрочни проучвания. По време на лечение с ропиниrol може да се наблюдава парадоксално влошаване на симптомите на синдрома на неспокойните крака, настъпващо с по-ранно начало (аугментация) и повторение на симптомите в ранните сутрешни часове (ранен сутрешен „ребаунд“).

Контролиране на нежеланите лекарствени реакции

При пациенти, при които се наблюдават значими нежелани реакции, трябва да се обмисли намаляване на дозата. Ако нежеланите реакции отшумят може отново да се започне постепенно повишаване на дозата. Антиеметични лекарствени продукти, които не са централно действащи допаминови антагонисти, такива като домперидон, могат да бъдат използвани при необходимост.

Постмаркетингови наблюдения

Реакции на свръхчувствителност (включително уртикария, ангиоедем, обрив, пруритус).

Докладвани са психотични реакции (различни от халюцинациите) включващи делириум, делюзия, параноя.

При пациенти, лекувани за болестта на Паркинсон с допаминови антагонисти, включително ропиниrol, особено при високи дози, са докладвани признаци на патологично увлечение към хазарта, повишено либидо и хиперсексуалност, обикновено обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

При болест на Паркинсон ропиниrol се свързва със сънливост и нечесто ($>1/1,000$, $<1/100$) е свързан със силно изразена дневна сънливост и епизоди на внезапно заспиване, докато при синдрома на неспокойните крака този феномен е много рядък ($<1/10,000$).

Постурална хипотония или хипотония са докладвани нечесто ($>1/1,000$, $<1/100$), рядко тежки.

Много рядко са наблюдавани случаи на чернодробни реакции ($<1/10,000$), главно повишаване на стойностите на чернодробните ензими.

4.9 Предозиране

Предполага се, че симптомите на предозиране на ропиниrol са свързани 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: допаминов агонист, АТС код: N04BC04.

Механизъм на действие

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

Болест на Паркинсон

Ропинирол намалява допаминовия дефицит, характерен за болестта на Паркинсон, чрез стимулиране на стриаталните допаминови рецептори.

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

Синдром на неспокойните крака

Ропинирол трябва да се предписва само на пациенти с умерен до тежък идиопатичен синдром на неспокойните крака. Той е налице при пациенти, страдащи от безсъние или тежък дискомфорт на крайниците.

При четири 12-седмични проучвания на ефикасността, пациенти със синдром на неспокойните крака са рандомизирани на ропинирол и плацебо и ефектите по оценъчната скала на синдром на неспокойните крака (IRLS) на 12-тата седмица са сравнени с базовата линия. Средната доза на ропинирол при пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака е 2,0 mg дневно. При комбиниран анализ на четири 12-седмични проучвания на пациенти с умерен до тежък синдром на неспокойните крака, коригираната разлика при промяната от базовата линия в IRLS скалата общ резултат на 12-тата седмица измерена по IRLS скалата (LOCF/ITT) е -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 and 17.4).

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

Въпреки, че няма достатъчно данни, които адекватно да демонстрират дългосрочната ефективност на лечението с ропинирол на синдрома на неспокойните крака (виж т. 4.2.), при проведените 36-седмични проучвания при значително по-малка част от пациентите, продължили лечението с ропинирол, болестта се е повторила при 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 неспокойните крака показва, че приемалите ропинирол пациенти показват значителни подобрения на параметрите Medical Outcome Study Sleep Scale (скала 0-100 точки, с изключение на продължителност на съня) при сравнение с пациентите, приемали плацебо. Коригираните разлики между лекуваните с ропинирол и тези приемали плацебо са: нарушения на 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 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 спиране на лечението са по-високи при пациентите, лекувани с ропинирол, сравнение с тези, приемали плацебо, тежестта на симптомите при пациентите лекувани с ропинирол, последвали спирането на лечението като цяло не превишава първоначалните.



Клиничните проучвания се провеждани предимно с пациенти от бялата раса.

Проучване на ефекта на ропинирол върху сърдечната реполяризация

Задълбочено QT проучване, проведено при здрави доброволци, жени и мъже, които са получили дози от 0,5; 1; 2 и 4 mg ропинирол филмирани таблетки (бързо освобождаване) веднъж дневно, показва, при сравнение с плацебо, максимално удължаване на QT интервала с 3,46 милисекунди (point estimate) при доза от 1 mg. Горната граница на едностранния 95% доверителен интервал за най-продължителен среден ефект е по-малко от 7,5 милисекунди. Не е правена системна оценка на ефекта на ропинирол в по-високи дози.

Наличните клинични данни от проведеното QT проучване не показват риск от удължаване на QT интервала при дози на ропинирол до 4 mg дневно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на ропинирол е приблизително 50% (36% до 57%), като C_{max} се достига средно за 1,5 часа след приемане на дозата. Повишаването на системната експозиция (C_{max} и AUC) на ропинирол е приблизително пропорционално на терапевтичния дозов интервал. Богата на мазнини храна забавя скоростта на абсорбция на ропинирол, което се вижда от закъснението на T_{max} с около 2,6 часа и понижаването на C_{max} средно с 25%.

Разпределение

Свързването на ропинирол с плазмените протеини е ниско (10 – 40%). В съответствие с неговата висока липофилност, ропинирол има голям обем на разпределение (приблизително 7 l/kg).

Метаболизъм

Ропинирол се метаболизира основно чрез цитохром P450 ензим CYP1A2 и метаболитите му се екскретират главно в урината. Основният метаболит е най-малко 100 пъти по-слабо активен от ропинирол при изследване на допаминергичната функция върху животински модели.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на ропинирол е приблизително 6 часа. Няма промяна в пероралния клирънс на ропинирол след еднократно и многократно перорално приложение. Наблюдава се широка вариабилност в стойностите на фармакокинетичните параметри между отделните индивиди.

Линейност

Фармакокинетиката на ропинирол е линейна като цяло (C_{max} и AUC) в терапевтични граници от 0,25 mg до 4 mg, след еднократна доза и след многократно приложение.

Популационни характеристики

При пациенти на възраст над 65 години е възможно намаляване на системния клиранс 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 фармакокинетиката на ропинирол. Няма налични данни за пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Токсикологичният профил по принцип се определя от фармакологичната активност на ропинирол: промени в поведението, хипопролактинемия, понижаване на кръвното налягане и сърдечната честота, птоза и саливация. Само при плъхове албинос е наблюдавана дегенерация на ретината при продължително изследване при висока доза (50 mg/kg/дневно) и вероятно свързано с увеличена експозиция на светлина.

Генотоксичност

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



Карциногенност

При проведени двугодишни изследвания при мишки и плъхове в дози до 50 mg/kg/дневно, не е установен канцерогенен ефект при мишки. При плъховете, единствено свързани с лечението с ропинирол лезии са хиперплазия на Лайдиговите клетки и аденом на тестисите, резултат на хипопрولاктинемичния ефект на ропинирол. Счита се, че тези лезии са видово специфични и не представляват риск по отношение 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/дневно (приблизително 15 пъти AUC при максимална доза при хора), увеличена смъртност на зародиша при 90 mg/kg/дневно (приблизително 25 пъти AUC при максимална доза при хора) и малформация на пръстите при 150 mg/kg/дневно (приблизително 40 пъти AUC при максимална доза при хора). Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове при 120 mg/kg/дневно (приблизително 30 пъти AUC при максимална доза при хора) и няма показания тази доза да оказва влияние върху развитието при зайци.

Фармакологична безопасност

In vitro изследвания са показали, че ропинирол инхибира hERG-медираните канали. Стойността на IC₅₀ е поне 30 пъти по-висока от очакваната максимална плазмена концентрация при пациенти, лекувани с най-високата препоръчвана доза (4 mg/дневно), виж т. 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза, безводна

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Лимонена киселина, безводна (E330)

Кроскармелоза натрий (E468)

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

0,25 mg	Хипромелоза (E464), титаниев диоксид (E171), макрогол 400, талк (E553b)
0,50 mg	Хипромелоза (E464), титаниев диоксид (E171), макрогол 400, талк (E553b), железен оксид жълт (E172), индиго кармин алуминиев лак (E132), железен оксид червен (E172)
1,0 mg	Хипромелоза (E464), титаниев диоксид (E171), макрогол 400, талк (E553b), железен оксид жълт (E172), индиго кармин алуминиев лак (E132), железен оксид черен (E172)
2,0 mg	Хипромелоза (E464), титаниев диоксид (E171), макрогол 400, талк (E553b), железен оксид червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Рописон 0,25 mg: 21 месеца

Рописон 0,5 mg/1,0 mg/ 2,0 mg: 2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Блистери

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилки

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистери: обикновени Al/Al блистери;

Бели, матови трислойни (PVC/PE/Aclar)/Al блистери

Бутилки: бели, матови HDPE бутилки с полипропиленови капачки, защитени от деца

Опаковки:

Ротисон 0,25 mg филмирани таблетки:

блистер: 2, 12, 21, 30, 84, 126 и 210

бутилка: 84 и 1000

Ротисон 0,5 mg филмирани таблетки

блистер: 21, 28, 30 и 84

бутилка: 84 и 1000

Ротисон 1,0 mg филмирани таблетки

блистер: 21, 28, 30 и 84

бутилка: 84 и 1000

Ротисон 2,0 mg филмирани таблетки

блистер: 21, 28, 30 и 84

бутилка: 84 и 1000

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4,

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

