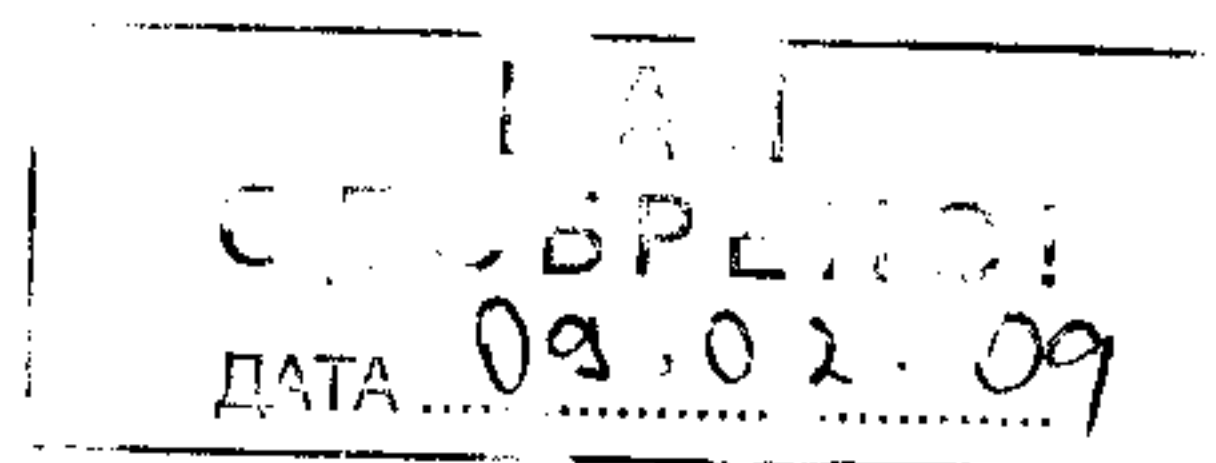


## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки  
REQUIVER 5 mg film-coated tablets



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки: всяка филмирана таблетка съдържа 5,70 mg ропиниолов хидрохлорид (*ropinirole hydrochloride*) еквивалентен на 5 mg ропиниол (*ropinirole*).

Помощни вещества:

Лактоза и понко 4R алуминиев лак (E124):

99,94 mg лактоза и 0,0189 mg понко 4R алуминиев лак (E124) в една филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки : сини, кръгли със скосени ръбове филмирани таблетки и гравирани надпис "R5" от едната страна и гладки от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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 флуктуации на терапевтичния ефект (флуктуации при изчерпване на дозата или "on off" флуктуации).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се титриране на индивидуалната доза спрямо ефикасността и поносимостта.

РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки трябва да се приема три пъти дневно, за предпочитане по време на хранене, за подобряване на 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 режимни



	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 е постигнат 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 били проучвани.

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 на броя на дневните дози за период от една седмица.

### Обща информация за всички терапевтични показания

#### Деца и юноши

РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки 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 Болест на Parkinson, с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 50 ml/min) не е била наблюдавана промяна в клирънса на ропинирол, която да подсказва, че е необходимо адаптиране на дозите в тази популация.

#### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ропинирол, понко 4R или към някое от помощните вещества  
 Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30ml/min).  
 Чернодробно увреждане.

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

Ропинирол се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с Болест на Parkinson. Внезапното заспиване в ежедневието, в някои случаи без осъзнаването му или без предупредителни признаци е било нечесто съобщавано. Пациентите трябва да са информирани за това 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 психиатрични или психотични нарушения трябва да бъдат лекувани с допаминови агонисти само, ако потенциалните ползи надхвърлят рисковете.

При пациенти с Болест на Parkinson лекувани с допаминови агонисти, включително РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки, са били съобщавани случаи на патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност и повишено либидо. Тази нарушения са били съобщавани по-често във високи дози и като цяло са били обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

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.

### **Предпазни мерки при употреба**

Тежко сърдечно-съдово заболяване (в частност коронарна недостатъчност). Препоръчва се мониториране на артериалното налягане, особено в началото на терапията (поради риск от ортостатична хипотония).

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

Не са били наблюдавани взаимодействия между ропинирол и леводопа или домперидон, които биха наложили адаптация на дозите на някои от другите лекарствени продукти.

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 спряна 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 започва 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.

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 халоперидол или метоклопрамид могат да намалят ефикасността на ропинирол, поради което следва да се избягва употребата на тези лекарствени продукти и ропинирол трябва да се избягва.



#### 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 бременност, освен в случай, че потенциалните ползи за пациента надхвърлят потенциалния риск за фетуса.

#### 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 системно-органните класове и честота. Честотата на появяването им се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), 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.

Системо-органни класове	Монотерапия или допълнителна терапия	Честота			
		Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	И двете	Сомнолентност	Замайване, (включително 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				Чернодробни реакции и повишени чернодробни ензими
Психични нарушения	И двете		Халюцинации	Психотични реакции (различни от халюцинации) включително делириум, налудности и параноя	
	Допълнителна терапия		Объркване, халюцинация		

И двете: Монотерапия и допълнителна терапия

При пациентите на терапия с допаминови агонисти за лечение на болестта на Parkinson, включително РЕКУИВЪР 5 mg филмирани таблетки, е било съобщено, че проявяват патологична склонност към хазарт, хиперсексуалност и повишено либидо. Тези нарушения за били съобщавани, главно при високи дози и са били обратими при намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Понко 4R може да предизвика алергични реакции.

#### 4.9 Предозиране

В клинични изпитвания няма съобщавани 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 допамин като невролептици или метоклопрамид.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Ропинирол е не-ерголинов агонист на допамина.

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

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



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на ропинирол след перорално приложение е бърза. Бионаличността на ропинирол е приблизително 50% (36 до 57%) и средните пикови плазмени концентрации се достигат с медианно време от 1,5 часа след дозата. Широката интер-индивидуална вариабилност на фармакокинетичните параметри, наблюдавана при повишаване на системната експозиция ( $C_{max}$  и AUC) на ропинирол с повишаване на дозата над терапевтичния дозов интервал, е пропорционална след единично приложение. В съответствие на неговата висока липофилност, ропинирол показва голям обем на разпределение (средно 6,7 l/kg, в диапазон 3,4 – 19,5 l/kg), отстранява се от системното кръвообращение със среден елиминационен полуживот от приблизително 6 часа (диапазон 3,4 – 10,2 часа) и реален перорален клирънс от 58,7 l/h (диапазон 18,5 – 132 l/h). Ропинирол се свързва с плазмените протеини в ниска степен (10 -40 %). Изoenзим CYP1A2 на цитохром P450 е отговорен за оксидативния метаболизъм на ропинирол. Ропинирол се екскретира главно с урината под формата на метаболити. Основният метаболит е поне 100-кратно по-слабо активен от ропинирол в животински модели на допаминергична функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Токсикология

Токсикологичният профил се определя главно от фармакологичната активност на ропинирол: промени в поведението, хипопролактинемия, 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 две-годишни проучвания 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 хипопролактинемичния 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 85F30590):  
Поливинилов алкохол – частично хидролизиран  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк  
FD&C Синьо #2/ индигокармин алуминий (E132)  
Понко 4R Алуминиев лак (E124)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

18 месеца.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

## **6.5 Данни за опаковката**

OPA/Alu/PVC – алуминиеви блистери.  
Размер на опаковките: 15, 21, 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

