МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Рольприна® СР

Rolpryna® SR

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002366-150217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рольприна® СР

Международное непатентованное наименование: ропинерол

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка 2 мг/4 мг/8 мг содержит:

Действующее вещество:

Ропинирола гидрохлорид 2,28 мг/4,56 мг/9,12 мг (что эквивалентно ропиниролу 2,00 мг/4,00 мг/8 мг)

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, лактозы моногидрат, кремния диоксид коллоидный, карбомер, касторовое масло гидрогенизированное, магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай белый Y-1-7000, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172)

*Опадрай белый Y-1-7000: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400

Описание

Таблетки 2 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Таблетки 4 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета.

Таблетки 8 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство, агонист дофамина

Код АТХ: N04BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ропинирол является эффективным и высокоселективным неэрголиновым агонистом D2-, D3-дофаминовых рецепторов, который обладает периферическим и центральным действием.

Препарат не действует на разрушающиеся пресинаптические дофаминергические нейроны черного вещества и действует непосредственно как синтетический нейротрансмиттер.

Таким образом, ропинирол уменьшает степень гиподинамии, ригидности и тремора, которые являются симптомами болезни Паркинсона.

Ропинирол компенсирует дефицит дофамина в системах черного вещества и полосатого тела посредством стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле.

Ропинирол оказывает действие на уровне гипоталамуса и гипофиза, ингибируя секрецию пролактина.

Ропинирол усиливает эффекты леводопы, включая контроль частоты феномена «включения-выключения» и эффекта «конца дозы», связанные с длительной терапией леводопой.

Влияние ропинирола на реполяризацию миокарда

Влияние ропинирола на продолжительность интервала QT изучали у здоровых добровольцев (мужчин и женщин), получавших ропинирол в таблетках немедленного высвобождения в дозах 0,5, 1,2 и 4 мг один раз в сутки. Максимальное удлинение интервала QT при приёме ропинирола в дозе 1 мг составило 3,46 мс по сравнению с плацебо. Верхняя граница одностороннего 95 % доверительного интервала для максимального среднего эффекта составила менее 7,5 мс. Влияние ропинирола на продолжительность интервала QT при его приёме в более высоких дозах не изучалось.

Отсутствует риск удлинения интервала QT на ЭКГ при применении ропинирола в дозах до 4 мг/сут. Полностью исключить риск удлинения интервала QT на ЭКГ при применении ропинирола невозможно, так как нет анализа данных по его применению в дозах до 24 мг/сут.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность ропинирола после приема внутрь составляет примерно 50 % (36-57 %). После приема внутрь ропинирола в таблетках пролонгированного действия его концентрация в плазме крови повышается медленно, среднее время достижения максимальной концентрации ($ТС_{max}$) в плазме крови составляет 6-10 часов. В равновесном состоянии у пациентов с болезнью Паркинсона после приема внутрь 12 мг ропинирола один раз в сутки одновременно с жирной пищей, в сравнении с применением натощак наблюдалось повышение системной экспозиции ропинирола. При этом отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) (90 % доверительного интервала [1,12; 1,28]) и максимальной концентрации ($С_{max}$) (90 % доверительного интервала [1,34; 1,56]) в плазме крови, в среднем, на 20 % и 44 %, соответственно, а $ТС_{max}$ удлинялось на 3 часа.

Системная экспозиция ропинирола при приеме таблеток пролонгированного действия соответствует системной экспозиции при приеме таблеток немедленного высвобождения в одинаковой суточной дозе. Фармакокинетика ропинирола в дозе до 24 мг/сут линейна (таблетки ропинирола немедленного высвобождения 8 мг три ~~3~~ раза в сутки).

Распределение

Связь с белками плазмы крови низкая и составляет 10-40 %. Благодаря высокой липофильности ропинирол характеризуется большим объемом распределения (около 7 л/кг).

Метаболизм

Ропинирол активно метаболизируется в печени преимущественно изоферментом CYP1A2. Основной метаболит (N-депропил метаболит) является неактивным и в дальнейшем конвертируется до карбамилглюкуронида, карбоновой кислоты и N-депропил гидроксиметаболитов. Метаболиты преимущественно выводятся почками.

Выведение

Период полувыведения ропинирола из системного кровотока, в среднем, составляет около 6 часов. Увеличение продолжительности системного действия ропинирола ($С_{max}$ и AUC) приблизительно пропорционально увеличению дозы. Нет отличий в выведении ропинирола после однократного приема дозы внутрь или при его регулярном применении. Отмечена высокая межиндивидуальная вариабельность показателей фармакокинетики. При применении ропинирола, таблетки пролонгированного действия в равновесном состоянии межиндивидуальная вариабельность $С_{max}$ в плазме крови составила 30-55 %, AUC – 40-70 %.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

Фармакокинетические показатели не изменяются у пациентов с болезнью Паркинсона с нарушением функции почек легкой и средней степени.

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном (хроническом) гемодиализе, клиренс ропинирола при приеме внутрь снижается примерно на 30 %. Клиренс метаболитов ропинирола также снижается примерно на 60-80 %. Поэтому максимальная суточная доза в этих случаях составляет 18 мг.

Пациенты пожилого возраста

Клиренс ропинирола после приема внутрь снижается примерно на 15 % у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Несмотря на отсутствие необходимости в коррекции дозы, дозу ропинирола следует подбирать индивидуально, с тщательным контролем переносимости назначенной терапии, до достижения оптимального клинического ответа. Для пациентов в возрасте 75 лет и старше можно рассмотреть возможность более медленного подбора в начале лечения.

Показания к применению

Болезнь Паркинсона:

- монотерапия ранних стадий заболевания у пациентов, нуждающихся в дофаминергической терапии;
- в качестве комбинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, в целях повышения эффективности леводопы, включая контроль флуктуаций терапевтического действия леводопы (феномен «включения–выключения») и эффекта «конца дозы» на фоне хронической терапии леводопы, а также в целях снижения суточной дозы леводопы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из компонентов препарата.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин) у пациентов, не получающих лечение программным (хроническим) гемодиализом.
- Нарушение функции печени.
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

В связи с фармакологическим действием ропинирола его следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Ропинирол можно назначать пациентам с психотическими расстройствами в анамнезе, в тех случаях, если ожидаемая польза его применения превышает потенциальный риск.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Недостаточно данных по применению ропинирола у беременных женщин. В исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск применения у беременных женщин неизвестен, поэтому применение препарата Рольприна® СР при беременности возможно, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Рольприна® СР следует принимать один раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Пациентам для достижения требуемой дозы ропинирола рекомендуется принимать минимальное количество таблеток пролонгированного действия, используя максимальные возможные дозировки таблеток препарата Рольприна® СР. У некоторых пациентов одновременное применение с жирной пищей может увеличить AUC и/или C_{max} в 2 раза. Таблетки Рольприна® СР следует проглатывать целиком. Не следует разжевывать или делить на части, т. к. оболочка таблетки обеспечивает пролонгированное высвобождение ропинирола.

Рекомендуется индивидуальный подбор дозы препарата с учетом эффективности и переносимости. Если пациент испытывает сонливость на любом этапе подбора дозы, рекомендуется снизить дозу препарата. При развитии других нежелательных реакций необходимо снизить дозу препарата с последующим постепенным увеличением дозы.

Необходимость подбора дозы должна рассматриваться при пропуске дозы (одной или более).

Монотерапия

Начальный подбор дозы

Рекомендованная стартовая доза препарата Рольприна® СР составляет 2 мг один раз в сутки в течение первой недели, на второй неделе дозу следует увеличить до 4 мг один раз

в сутки. Терапевтический эффект может быть достигнут при применении препарата Рольприна® СР в дозе 4 мг один раз в сутки.

Схема лечения

Необходимо проводить терапию ропиниролом в минимальной эффективной дозе.

В дальнейшем, при необходимости, дозу увеличивают на 2 мг с интервалами не менее 1 недели до 8 мг в сутки.

Если терапевтический эффект препарата Рольприна® СР в дозе 8 мг/сутки недостаточно выражен или является неустойчивым, можно продолжить увеличение суточной дозы препарата на 2-4 мг каждые 2 недели или с более длительными интервалами (до достижения необходимого терапевтического эффекта). Максимальная суточная доза составляет 24 мг в один прием.

Пациентам рекомендуется назначать минимальное количество таблеток ропинирола пролонгированного действия, необходимое для достижения требуемой дозы, используя препарат Рольприна® СР, таблетки пролонгированного действия с наибольшими доступными дозировками.

Комбинированная терапия

При одновременном применении препарата Рольприна® СР в дозах, применяющихся при монотерапии, с леводопой, возможно постепенное снижение дозы леводопы (до 30 %) в зависимости от клинического эффекта. У пациентов с прогрессирующей формой болезни Паркинсона, одновременно получающих леводопу, в период подбора дозы таблеток ропинирола пролонгированного действия может развиться дискинезия. При возникновении дискинезии дозу леводопы следует снизить.

В случае перехода с терапии другим агонистом дофаминовых рецепторов на препарат Рольприна® СР необходимо выполнить рекомендации, касающиеся отмены ранее принимавшегося препарата.

Отмена терапии

Как и в случае с другими агонистами дофаминовых рецепторов, препарат Рольприна® СР следует отменять постепенно, снижая суточную дозу в течение не менее 1 недели.

Переход от терапии таблетками ропинирола (с немедленным высвобождением) на терапию таблетками пролонгированного действия Рольприна® СР

Пациенты могут быть сразу же переведены с терапии таблетками ропинирола с немедленным высвобождением на терапию таблетками пролонгированного действия Рольприна® СР.

Доза препарата Рольприна® СР (таблетки пролонгированного действия) должна соответствовать принимаемой суточной дозе ропинирола в таблетках немедленного

высвобождения. Рекомендуемые соответствующие дозы препарата Рольприна® СР (таблетки пролонгированного пролонгированного действия) в случае перехода с терапии таблетками ропинирола немедленного высвобождения представлены в таблице (см. ниже). При приеме другой дозы таблеток ропинирола немедленного высвобождения, неуказанной в таблице, пациента следует перевести на ближайшую дозу, указанную в таблице:

Ропинирол, таблетки немедленного высвобождения Суточная доза (мг)	**Ропинирол, таблетки пролонгированного действия (препарат Рольприна® СР) Суточная доза (мг)**
0,75-2,25	2
3-4,5	4
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

При необходимости, в дальнейшем доза может быть скорректирована в зависимости от терапевтического ответа (см. подразделы «Начальный подбор дозы» и «Схема лечения»).

Прерывание терапии

При пропуске дозы (одной или более) и дальнейшего возобновления терапии необходимо повторно провести подбор дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клиренс ропинирола после приема внутрь снижается примерно на 15 % у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами. Несмотря на отсутствие необходимости в коррекции дозы, дозу ропинирола следует подбирать индивидуально, с тщательным контролем переносимости назначенной терапии, до достижения оптимального клинического ответа. У пациентов в возрасте 75 лет и старше целесообразен более медленный подбор дозы.

Нарушение функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) клиренс ропинирола не изменяется. Поэтому коррекции дозы ропинирола не требуется.

Рекомендуемая стартовая доза ропинирола у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, составляет 2 мг один раз в сутки. В дальнейшем, дозу увеличивают с учетом переносимости и эффективности препарата. Максимальная суточная доза ропинирола у пациентов, находящихся на программном (хроническом) гемодиализе, составляет 18 мг. Прием дополнительных доз после проведения гемодиализа не требуется.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), не получающих лечение программным (хроническим) гемодиализом, применение ропинирола не изучалось.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В пределах каждой группы частота побочных реакций представлена в порядке уменьшения значимости.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы либо в клинических исследованиях по изучению применения таблеток ропинирола пролонгированного действия или ропинирола немедленного высвобождения в дозах до 24 мг/сутки у пациентов с болезнью Паркинсона, либо на основании сообщений, полученных в пострегистрационном периоде применения.

	Применение в качестве монотерапии	**Применение в составе комбинированной терапии**
Нарушения со стороны иммунной системы		
Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности (включая крапивницу, ангионевротический отек, кожную сыпь, кожный зуд)	
Нарушения психики		
Часто	Галлюцинации	
		Спутанность сознания

Нечасто	Психотические реакции (не относящиеся к галлюцинациям), включая делирий, бред, паранойю	
Частота неизвестна	Патологическое влечение к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к трате денег или покупкам, булимия или компульсивное переедание могут наблюдаться у пациентов, получающих лечение агонистами дофамина, включая ропинирол (см. раздел «Особые указания»).	
Частота неизвестна	Агрессия*, синдром нарушения дофаминовой регуляции	
Нарушения со стороны нервной системы		
Очень часто	Сонливость	Дискинезия***
	Обморок	Сонливость**
Часто	Головокружение (включая вертиго)	
Нечасто	Эпизоды внезапного засыпания, выраженная сонливость в дневное время	
Нарушения со стороны сосудов		
Часто		Ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия
Нечасто	Ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Очень часто	Тошнота	Тошнота****
Часто	Запор, изжога	
	Рвота, боль в животе	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Частота неизвестна	Изменения со стороны функции печени, преимущественно повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Часто	Периферические отеки	
	Отеки ног	

* Агрессия связана с психотическими реакциями и компульсивными симптомами.

** О сонливости сообщалось очень часто в клинических исследованиях вспомогательной/комбинированной терапии с применением таблеток немедленного

высвобождения и часто в клинических исследованиях вспомогательной терапии с применением таблеток пролонгированного действия.

*** У пациентов с поздней стадией болезни Паркинсона во время начального подбора дозы ропинирола могут развиться дискинезии. В клинических исследованиях было показано, что снижение дозы леводопы может уменьшить дискинезию.

**** О тошноте сообщалось очень часто в клинических исследованиях вспомогательной/комбинированной терапии с применением таблеток немедленного высвобождения и часто – в клинических исследованиях вспомогательной/комбинированной терапии с применением таблеток пролонгированного действия.

Передозировка

Симптомы: в основном симптомы передозировки связаны с дофаминергической активностью (тошнота, рвота, головокружение, сонливость).

Лечение: антагонисты дофаминовых рецепторов, такие как типичные нейролептики и метоклопрамид.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не отмечено фармакокинетического взаимодействия между ропиниролом и леводопой или домперидоном, которое потребовало бы изменения доз этих препаратов.

Нейролептики и другие антагонисты дофаминовых рецепторов центрального действия, такие как сульпирид или метоклопрамид, могут уменьшить эффективность ропинирола, поэтому следует избегать одновременного применения этих препаратов.

У пациентов, получавших высокие дозы эстрогенов, отмечено повышение концентрации ропинирола в плазме крови. У женщин, уже получающих заместительную гормонотерапию (ЗГТ) до начала лечения ропиниролом, коррекции дозы ропинирола не требуется. Однако, в случае назначения ЗГТ или ее отмены на фоне лечения ропиниролом, может потребоваться коррекция дозы препарата Рольприна® СР.

Ропинирол, в основном, метаболизируется под действием изофермента CYP1A2. При одновременном применении ропинирола (в дозе 2 мг три раза в сутки) с ципрофлоксацином увеличивались показатели C_{max} и AUC ропинирола на 60 % и 84 %, соответственно, что может привести к развитию нежелательных явлений. В связи с этим, у пациентов, получающих ропинирол, его доза должна быть скорректирована при назначении или отмене препаратов, ингибирующих изофермент CYP1A2, таких как: ципрофлоксацин, эноксацин или флувоксамин.

Фармакокинетического взаимодействия между ропиниролом (в дозе 2 мг три раза в сутки) и теофиллином, являющимся субстратом изофермента CYP1A2, у пациентов с болезнью Паркинсона не отмечено.

Никотин повышает активность изофермента CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время лечения ропиниролом, может потребоваться коррекция его дозы.

У пациентов, одновременно применяющих лечение антагонистами витамина К и ропинирола, были зарегистрированы случаи изменения международного нормализованного отношения (МНО). Следует тщательно контролировать клиническое состояние пациента и показатель МНО.

Особые указания

Учитывая риск развития артериальной гипотензии, у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью (в частности, с ишемической болезнью сердца) рекомендуется контролировать артериальное давление (АД), особенно в начале лечения. Одновременное применение с гипотензивными и антиаритмическими препаратами не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с указанными препаратами, т. к. риск развития артериальной гипотензии, брадикардии или других аритмий не известен.

Пациентам с психотическими расстройствами или наличием их в анамнезе следует назначать агонисты дофаминовых рецепторов только в случаях, если ожидаемая польза применения превышает потенциальный риск.

Следует предупредить пациентов о возможном развитии сонливости или эпизодов внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона. Эпизоды внезапного засыпания в течение дня, в некоторых случаях без предвестников, отмечались нечасто. Пациентам, испытывающим сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания, следует воздерживаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

В случае возникновения таких реакций следует рассмотреть возможность отмены терапии.

Злокачественный нейролептический синдром

При резкой отмене дофаминергической терапии сообщалось о симптомах, указывающих на злокачественный нейролептический синдром. Поэтому лечение рекомендуется отменять постепенно.

Нарушение контроля импульсов (расстройства привычек и влечений)

Необходимо регулярно контролировать возможность развития нарушений контроля импульсов. Пациентов и их опекунов следует информировать о том, что при применении агонистов дофаминовых рецепторов, в т. ч. ропинирола, возможны поведенческие проявления синдрома импульсивных влечений, например, патологическое влечение к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам, компульсивное переедание. Расстройства влечения, как правило, обратимы после снижения дозы или отмены препарата. При появлении таких симптомов целесообразно снизить дозу ропинирола или постепенно прекратить его применение.

Препарат Рольприна® СР выпускается в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, со свойством высвобождения действующего вещества в течение 24 часов. В случае быстрого прохождения препарата через желудочно-кишечный тракт существует риск неполного высвобождения действующего вещества и перехода его остатка в стул.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Рольприна® СР содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например, управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами)

Пациенты должны быть предупреждены о возможных нежелательных реакциях во время терапии ропиниролом. Пациенты должны быть проинформированы о том, что имеются очень редкие случаи развития эпизодов внезапного засыпания без каких-либо предвестников и случаи головокружения (вплоть до вертиго).

Если у пациента развилась сонливость днем и/или возникли эпизоды внезапного засыпания в течение дня, требующие активного вмешательства, пациента необходимо предупредить о том, что он не должен управлять автомобилем, и ему следует избегать других видов деятельности, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг и 8 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистер из комбинированного материала полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ - алюминиевая фольга (OPA/Al/PVC-Al).

По 4, 8, 12 блистеров (по 7 таблеток) или по 3, 6, 9 блистеров (по 10 таблеток) помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 ºС, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес держателя или владельца регистрационного удостоверения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель (Все стадии производства)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 9452