ЛП-003786 от 03.07.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Синдранол®

Регистрационный номер: ЛП-003786

Торговое наименование: Синдранол®

Международное непатентованное наименование: ропинирол

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: ропинирола гидрохлорид 2,28/4,56/9,121 мг, что соответствует ропинирола 2/4/8 мг.

Вспомогательные вещества: метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата сополимер [2:0.1:1] 5,28/10,56/21,12 мг; гипромеллоза 89,955/179,91/359,819 мг; натрия лаурилсульфат 6,75/13,5/27 мг; коповидон 44,64/89,28/178,56 мг; магния стеарат 1,095/2,19/4,38 мг.

Оболочка: опадрай II розовый 32K14834 (4,5 мг)/опадрай желтовато-коричневый OY-27207 (9 мг)/опадрай красный 03B25227 (18 мг).

Опадрай II розовый 32K14834: лактозы моногидрат 40 % (1,8 мг); гипромеллоза-2910 (гипромеллоза-15cP) 28 % (1,26 мг); титана диоксид 23,46 % (1,0557 мг); триацетин 8 % (0,36 мг); краситель железа оксид красный 0,54 % (0,0243 мг).

Опадрай желтовато-коричневый OY-27207: гипромеллоза-2910 (гипромеллоза-6cP) 62,5 % (5,625 мг); титана диоксид 21,25 % (1,9125 мг); краситель солнечный закат желтый, алюминиевый лак (FD&C желтый #6) (E110) 9 % (0,81 мг); макрогол-400 6,25 % (0,5625 мг); индигокармин, алюминиевый лак (FD&C голубой #2) (E132) 1 % (0,09 мг).

Опадрай красный 03B25227: гипромеллоза-2910 (гипромеллоза-6cP) 62,5 % (11,25 мг); титана диоксид 24,19 % (4,3542 мг); макрогол-400 6,25 % (1,125 мг); краситель железа оксид красный 6,14 % (1,105 мг); краситель железа оксид черный 0,89 % (0,1602 мг); краситель железа оксид желтый 0,03 % (0,0054 мг).

Описание

Таблетки 2 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

Таблетки 4 мг: Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

Таблетки 8 мг: Продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от красного до красновато-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата: противопаркинсоническое средство - дофамина агонист

Код АТХ: N04BC04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Ропинирол является эффективным и высокоселективным неэрголиновым агонистом D_2-, D_3- рецепторов.

Болезнь Паркинсона характеризуется выраженным дефицитом дофамина в нигростриарной системе. Ропинирол компенсирует данный дефицит посредством стимулирования дофаминовых рецепторов в стриатуме.

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

Фармакокинетика

Фармакокинетика ропинирола сходна у здоровых людей и пациентов с болезнью Паркинсона. Биодоступность ропинирола составляет примерно 50% (36-57%).

Всасывание

После приема внутрь ропинирола в таблетках замедленного высвобождения его концентрация в плазме крови повышается медленно, среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 6 ч. В равновесном состоянии у пациентов с болезнью Паркинсона после приема внутрь 12 мг ропинирола один раз в сутки в сочетании с пищей, богатой жирами, наблюдалось повышение системной экспозиции ропинирола, при этом отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) на 20% и 44% соответственно, T_{max} удлинялось на 3 ч. Однако в клинических исследованиях эффективности и безопасности ропинирол принимался вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови низкое (10—40%). Благодаря высокой липофильности ропинирол характеризуется значительным объемом распределения (приблизительно 7 л/кг).

Метаболизм

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

Ропинирол преимущественно метаболизируется изоферментом CYP1A2. Метаболит ропинирола в основном выводится почками. В моделях дофаминергической дисфункции на животных основной метаболит был как минимум в 100 раз менее активным, чем ропинирол.

Выведение

В среднем период полувыведения ($T_{½}$) ропинирола из системного кровотока составляет около 6 ч. Увеличение продолжительности системного действия ропинирола (C_{max} и AUC) приблизительно пропорционально увеличению дозы. Отсутствуют отличия в выведении ропинирола после однократного и многократного приема внутрь.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клиренс ропинирола после приема внутрь снижается приблизительно на 15% у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Коррекция дозы у данной категории пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

У пациентов с конечной стадией почечной недостаточности, находящихся на постоянном гемодиализе, клиренс ропинирола при приеме внутрь снижается примерно на 30%. Рекомендованная максимальная доза ограничена до 18 мг/сутки у пациентов с болезнью Паркинсона.

Период беременности

Прогнозируется, что физиологические изменения во время беременности (в том числе снижение активности изофермента CYP1A2) постепенно приведут к увеличению системной экспозиции ропинирола в организме матери (достигая приблизительно 2-кратного увеличения к третьему триместру на основании физиологически обоснованной фармакокинетической модели).

Показания к применению

Болезнь Паркинсона:

- монотерапия ранних стадий заболевания у пациентов, нуждающихся в дофаминергической терапии, чтобы отсрочить назначение препаратов леводопы.
- в качестве комбинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, в целях повышения эффективности леводопы, включая контроль флуктуаций терапевтического действия леводопы (феномен «включения-выключения») и эф-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

фекта «конца дозы» на фоне хронической терапии леводопы, а также в целях снижения суточной дозы леводопы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ропиниролу или любому из компонентов препарата;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Нарушения функции печени;
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) у пациентов, которым не проводится регулярный гемодиализ;
- Редкие наследственные заболевания: непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- Возраст до 18 лет;
- Острый психоз.

- ***С осторожностью***

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

Ропинирол можно назначать пациентам с психотическим расстройством в анамнезе только в тех случаях, если ожидаемая польза от его применения превышает потенциальный риск.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Данные по влиянию ропинирола на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях фертильности у самок крыс было отмечено влияние на имплантацию. Влияние на фертильность у самцов крыс не установлено.

Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые исследования по оценке применения ропинирола у беременных женщин не проводились. Концентрация ропинирола может постепенно увеличиваться во время беременности. В исследованиях на животных была продемонстрирована эмбриофетальная токсичность. Не рекомендуется применять ропинирол во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для пациентки превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

Данные, касающиеся проникновения ропинирола в грудное молоко у человека, отсутствуют. Ропинирол определялся в молоке у крыс. Кормящим женщинам не следует применять ропинирол, поскольку он может подавлять лактацию.

Способ применения и дозы

Взрослые

Внутрь.

Синдранол следует принимать 1 раз в сутки в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. Таблетки принимать целиком, не разжевывая, не разламывая.

Необходимость титрации дозы должна рассматриваться при пропуске дозы (одной и более).

Рекомендуется снижение дозы в том случае, если пациент испытывает сонливость на любом этапе подбора дозы.

При развитии других нежелательных реакций необходимо снизить дозу препарата с последующим постепенным увеличением дозы.

Рекомендуется индивидуальный подбор дозы в соответствии с эффективностью и переносимостью препарата.

Монотерапия

Начало лечения

Рекомендованная стартовая доза препарата Синдранол® составляет 2 мг 1 раз в сутки в течение одной недели. В последствии дозу увеличивают на 2 мг с интервалами не менее 1 недели до 8 мг/день.

Неделя	1	2	3	4
Суточная доза (мг)	2	4	6	8

Поддерживающая доза

Если после подбора дозы терапевтический эффект недостаточно выражен или является нестойким, можно продолжить увеличение суточной дозы препарата на 4 мг с интервалами 1-2 недели (до достижения необходимого терапевтического эффекта). Доза может быть изменена в зависимости от терапевтического эффекта и увеличена до максимальной дозы 24 мг 1 раз в сутки.

Комбинированная терапия

При применении препарата Синдранол® в дозах, используемых при монотерапии, в комбинации с препаратами леводопы, дозу леводопы можно постепенно уменьшить (в зависимости от клинического эффекта). В клинических исследованиях у пациентов, одновре-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

менно получающих ропинирол в таблетках с замедленным высвобождением, дозу леводопы постепенно снижали приблизительно на 30%. У пациентов с прогрессирующей формой заболевания, принимающих ропинирол в комбинации с препаратами леводопы, в период титрации дозы ропинирола может возникнуть дискинезия. Снижение дозы препаратов леводопы может приводить к уменьшению данной симптоматики.

Отмена терапии

Как и в случае с другими дофаминергическимим препаратами, Синдранол следует отменять, постепенно снижая суточную дозу в течение не менее 1 недели.

Если лечение было прервано на 1 день и дольше, то при возобновлении терапии следует рассмотреть вопрос о необходимости титрации дозы.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Несмотря на возможное снижение клиренса препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше, титрацию дозы ропинирола у данной категории пациентов проводят как обычно.

Пациенты с нарушениями функции почек

Нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) клиренс ропинирола не изменяется, коррекции дозы ропинирола не требуется.

Пациенты с конечной стадией почечной недостаточности, находящиеся на гемодиализе

Рекомедуемая начальная доза ропинирола составляет 2 мг 1 раз в сутки. Последующее увеличение дозы должно основываться на оценке переносимости и эффективности. Максимальная суточная доза у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе, составляет 18 мг. Введение поддерживающих доз после проведения гемодиализа не требуется.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто: >1/10;

часто: от >1/100 до <1/10;

нечасто: от >1/1000 до <1/100;

редко: от >1/10 000 до <1/1000;

очень редко: <1/10 000;

неизвестно (не может быть оценено на основании доступных данных).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

В ходе проведения клинических исследований ропинирола в форме таблеток пролонгированного действия наиболее часто сообщалось о нежелательных реакциях в случае монотерапии и о дискинезии в случае комбинированной терапии с леводопой.

Частота встречаемости нежелательных реакций

	Применение в качестве монотерапии	*Применение в составе комбинированной терапии*
Нарушения психики		
часто	галлюцинации	
Нарушения со стороны нервной системы		
очень часто	сонливость	Дискинезия*
часто	головокружение (включая вертиго), внезапное засыпание	сонливость, головокружение (включая вертиго), внезапное засыпание
* У пациентов с прогрессирующей формой болезни Паркинсона в период начальной титрации дозы ропинирола может возникнуть дискинезия. В клинических исследованиях было показано, что снижение дозы леводопы может приводить к уменьшению проявлений дискинезии.		
Нарушения со стороны сосудов		
часто		ортостатическая гипотензия, гипотензия
нечасто	ортостатическая гипотензия, гипотензия	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)		
очень часто	тошнота	
часто	запор	тошнота, запор
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
часто	периферические отеки	

В дополнение к вышеперечисленным нежелательным реакциям в ходе клинических исследований ропинирола в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (в дозе до 24 мг/сутки), с участием пациентов с болезнью Паркинсона и/или в ходе пострегистрационного наблюдения были выявлены следующие нежелательные реакции:

	Применение в качестве монотерапии	*Применение в составе комбинированной терапии*
Нарушения со стороны иммунной системы		
неизвестно	реакции гиперчувствительности (включая крапивницу, ангионевротический отек, кожную сыпь и кожный зуд)	
Нарушения психики		
часто		спутанность сознания
нечасто	психотические реакции (исключая галлюцинации), включая делирий, бред, паранойю	
очень редко	мания	
неизвестно	агрессия*, синдром дофаминовой дисрегуляции, синдром импульсивных влечений**, включая патологическое влечение к азартным играм, непреодолимое влечение к покуп-	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

	кам, переедание, гиперсексуальность и повышенное либидо	
* Агрессия связана с психотическими реакциями и компульсивными симптомами. **Патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, непреодолимое влечение к тратам или покупкам, переедание могут возникать у пациентов, получающих лечение дофаминовыми агонистами, включая Синдранол®, таблетки с пролонгированным высвобождением,, покрытые пленочной оболочкой.		
Нарушения со стороны нервной системы		
очень часто	обморок	сонливость
нечасто	выраженная сонливость в дневное время, внезапное засыпание	
Нарушения со стороны сосудов		
нечасто	ортостатическая гипотензия, гипотензия*** или гипотензия, редко тяжелой степени	
***Как и в случае с другими агонистами дофамина, на фоне лечения ропиниролом наблюдалась гипотензия, включая ортостатическую гипотензию.		
Нарушения со стороны ЖКТ		
очень часто	тошнота	
часто	рвота, изжога, боль в области живота	изжога
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
неизвестно	нарушения функции печени, в основном, повышение активности «печеночных» ферментов	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
часто	отек нижних конечностей	
очень редко	синдром отмены препарата****	
**** Синдром отмены агонистов дофамина (включая бессонницу, апатию, повышенное беспокойство, депрессию, повышенную усталость, потливость и боль).		

Передозировка

Симптомы: в основном связаны с дофаминергическим действием (тошнота, рвота, головокружение, сонливость).

Лечение: назначение антагонистов дофаминовых рецепторов, таких как типичные нейролептики и метоклопрамид.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Типичные нейролептики и другие дофаминовые антагонисты центрального действия, такие как сульпирид или метоклопрамид, могут уменьшать эффективность ропинирола и, следовательно, следует избегать одновременного применения этих препаратов с ропиниро лом.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

Ропинирол не взаимодействует с другими препаратами, часто используемыми для лечения болезни Паркинсона.

У пациентов с болезнью Паркинсона, принимавших одновременно дигоксин, не было выявлено взаимодействия дигоксина с ропиниролом, которое потребовало бы коррекции доз.

Ропинирол, в основном, метаболизируется изоферментом CYP1A2 ферментной системы цитохрома P450. Фармакокинетические исследования у пациентов с болезнью Паркинсона показали, что ципрофлоксацин увеличивает C_{max} и AUC ропинирола приблизительно на 60% и 84% соответственно. В связи с этим, у пациентов, получающих ропинирол, его доза должна быть скорректирована при назначении и отмене препаратов, ингибирующих изофермент CYP1A2, например, ципрофлоксацина, эноксацина или флувоксамина.

Фармакокинетическое исследование лекарственных взаимодействий у пациентов с болезнью Паркинсона между ропиниролом и теофиллином, являющимся субстратом изофермента CYP1A2, показало, что фармакокинетика препаратов не изменяется. В связи с чем при одновременном применении ропинирола с другими субстратами изофермента CYP1A2 фармакокинетика ропинирола не изменяется.

Повышение концентрации ропинирола в плазме наблюдалось у пациентов, получавших эстрогены в высоких дозах. У пациентов, получающих заместительную гормональную терапию до начала лечения ропиниролом, лечение ропиниролом может быть начато по обычной схеме. Однако, в случае прекращения заместительной гормональной терапии или начала ее во время терапии ропиниролом может потребоваться коррекция дозы.

Информации о возможности взаимодействия ропинирола и алкоголя нет. Как и в случае с другими препаратами центрального действия, пациенты должны быть предупреждены о необходимости воздержаться от приема алкоголя во время лечения ропиниролом.

Известно, что никотин индуцирует изофермент CYP1A2, поэтому в случае, если пациент начинает или прекращает курение во время лечения ропиниролом, может потребоваться коррекция дозы.

Особые указания

Пациентов следует предупредить о возможном развитии сонливости или эпизодах внезапного засыпания, иногда не предваряющихся сонливостью. В случае возникновения таких реакций следует рассмотреть возможность отмены терапии. Рекомендуется мониторинг артериального давления из-за возможности развития ортостатической гипотензии.

Расстройства импульсного контроля

У пациентов, принимающих дофаминергические препараты, в том числе ропинирол, сообщалось о синдроме импульсивных влечений, включая компульсивное поведение (в том числе патологическое влечение к азартным играм, гиперсексуальность, непреодолимое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

влечение к покупкам, переедание) и манию. Расстройства влечения, как правило, обратимы после снижения дозы или отмены препарата. В некоторых случаях при применении ропинирола другими факторами риска могут являться компульсивное поведение в анамнезе или сочетанное применение нескольких дофаминергических препаратов.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о симптомах, характерных для злокачественного нейролептического синдрома, после резкой отмены терапии агонистами дофамина. Поэтому рекомендуется постепенная отмена препарата.

Синдром отмены агонистов дофамина

При прекращении лечения у пациентов с болезнью Паркинсона ропинирол следует отменять постепенно. Возможно развитие немоторных побочных эффектов при постепенном снижении дозы или отмене агонистов дофамина, в том числе ропинирола. К таким симптомам относятся апатия, тревожность, депрессия, утомляемость, чрезмерное потоотделение и боль (иногда сильная). Пациентам следует сообщить об этом до постепенной отмены агонистов дофамина, и затем следует регулярно контролировать состояние пациентов. При стойких симптомах может потребоваться временное повышение дозы ропинирола.

Таблетки дозировкой 4 мг содержат азокраситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Препарат Синдранол® 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 лекарственного вещества и перехода его остатка в стул.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Синдранол® таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 2 мг содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Ропинирол может оказывать существенное влияние на способность управлять транспортными средствами или использовать механизмы. Пациенты, принимающие ропинирол, при наличии симптомов сонливости и/или внезапного засыпания, должны быть проинформированы о необходимости воздерживаться до разрешения повторяющихся эпизодов и сонливости от управления транспортными средствами или вовлечения в действия (например, использование механизмов), при которых нарушение внимания может сопровождаться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.06.2023 № 12155
(Входящий МЗ №4224877)

риском развития серьезных травм или летального исхода с участием пациента или окружающих.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 2 мг, 4 мг, 8 мг.

По 14 таблеток в блистере из поливинилхлорида/политрифторхлороэтилена //алюминиевой фольги. 2, 4 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Указание на необходимость хранения лекарственного препарата в местах, недоступных для детей

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A./ ФАРМАТЕН ИНТЕРНЕШНЛ С.А.

Греция

Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Greece

Держатель регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»,

1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, Венгрия

Телефон: (36-1)803-5555

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «ЭГИС-РУС»,

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: (495) 363-39-66

Директор по фармацевтической деятельности

ООО «ЭГИС-РУС» Е.В. Творогова