CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REQUIP 0,25 mg tabletki powlekane
REQUIP 0,5 mg tabletki powlekane
REQUIP 1 mg tabletki powlekane
REQUIP 2 mg tabletki powlekane
REQUIP 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

REQUIP 0,25 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 0,25 mg ropinirolu w postaci chlorowodorku ropinirolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 45,3 mg laktozy
REQUIP 0,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg ropinirolu w postaci chlorowodorku ropinirolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 45 mg laktozy
REQUIP 1 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg ropinirolu w postaci chlorowodorku ropinirolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 44,9 mg laktozy
REQUIP 2 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg ropinirolu w postaci chlorowodorku ropinirolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 44,6 mg laktozy
REQUIP 5 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg ropinirolu w postaci chlorowodorku ropinirolu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 43,7 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

REQUIP 0,25 mg tabletki powlekane
Białe tabletki powlekane w kształcie pięciokąta, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i „4890” na drugiej stronie.
REQUIP 0,5 mg tabletki powlekane
Żółte tabletki powlekane w kształcie pięciokąta, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i ”4891” na drugiej stronie.
REQUIP 1 mg tabletki powlekane
Zielone tabletki powlekane w kształcie pięciokąta, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i ”4892” na drugiej stronie.
REQUIP 2 mg tabletki powlekane
Różowe tabletki powlekane w kształcie pięciokąta, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i ”4893” na drugiej stronie.
REQUIP 5 mg tabletki powlekane
Niebieskie tabletki powlekane w kształcie pięciokąta, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i ”4894” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

- leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopy,
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki" lub fluktuacje typu „włączenie - wyłączenie").

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli
Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego.

REQUIP należy przyjmować trzy razy na dobę, najlepiej w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

Rozpoczynanie leczenia
Dawka początkowa ropinirolu powinna wynosić 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwszy tydzień leczenia. Następnie dawka może być zwiększana o 0,25 mg trzy razy na dobę, zgodnie z następującym schematem.

	Tydzień			
	1	2	3	4
Pojedyncza dawka (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Całkowita dawka dobowa (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Schemat leczenia
Po początkowym okresie zwiększania dawek, można dalej zwiększać dawki, co tydzień o 0,5 do 1 mg ropinirolu trzy razy na dobę (1,5 do 3 mg/dobę).

Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawek produktu leczniczego w zakresie między 3 a 9 mg ropinirolu na dobę. Jeśli nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów, dawka ropinirolu może być zwiększana aż do 24 mg na dobę.

Stosowanie dawek ropinirolu powyżej 24 mg na dobę nie było badane.

Jeżeli leczenie zostało przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia oparte na stopniowym zwiększaniu dawek (patrz wyżej).

W przypadku stosowania produktu leczniczego REQUIP w leczeniu skojarzonym z lewodopą, może zaistnieć możliwość stopniowego zmniejszenia dawki lewodopy, w zależności od reakcji na leczenie. W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 20% u pacjentów, którym podawano produkt leczniczy REQUIP w leczeniu skojarzonym. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, stosujących ropinirol w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego należącego grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, należy przed wprowadzeniem ropinirolu zastosować się do zaleceń producenta dotyczących sposobu odstawiania danego produktu leczniczego.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo, poprzez zmniejszanie liczby podawanych w ciągu doby dawek produktu leczniczego przez okres jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego REQUIP u dzieci w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Chociaż dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawkę ropinirolu należy w sposób indywidualny stopniowo zwiększać, uważnie obserwując tolerancję produktu leczniczego, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 mL/min) nie obserwowano zmiany klirensu ropinirolu, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawek produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci hemodializowani) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania: dawka początkowa produktu leczniczego REQUIP powinna wynosić 0,25 mg trzy razy na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego REQUIP u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 18 mg na dobę. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) nie poddawanych regularnym hemodializom nie było badane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) u pacjentów, którzy nie są poddawani regularnym hemodializom.
Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i przypadki nagłego napadu snu
Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu. Wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych, było zgłaszane niezbyt często. Pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach. W trakcie leczenia ropinirolem pacjentom należy doradzać ostrożność podczas kierowania pojazdami lub podczas obsługi maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami lub obsługi maszyn. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne
Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi albo pacjenci z tymi zaburzeniami w wywiadzie powinni być leczeni agonistami dopaminy tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Zaburzenia kontroli impulsów
Pacjenci powinni być regularnie monitorowani czy nie występują u nich zaburzenia kontroli impulsów. Pacjenci i ich opiekunowie powinni zostać powiadomieni, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym REQUIP, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzenia kontroli impulsów, w tym patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna, zachowania agresywne, kompulsywne wydawanie lub zakupy, nadmierne objadanie się i kompulsywne jedzenie. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Mania
Pacjenci powinni być regularnie monitorowani czy nie występuje u nich mania. Pacjenci i opiekunowie powinni zostać poinformowani, że objawy manii mogą wystąpić z lub bez objawów zaburzeń kontroli impulsów pacjentów leczonych ropinirolem. Jeśli rozwiną się takie objawy należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny
W przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego odnotowywano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny. Dlatego też zaleca się aby produkt odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.2).

Niedociśnienie tętnicze
W związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia ropinirolem pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie niewydolność krążenia wieńcowego).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (ang. dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS)
Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu, notowano zespół DAWS (patrz punkt 4.8). Aby przerwać leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane świadczą o tym, że u pacjentów z zaburzeniami kontroli impulsów i u otrzymujących duże dawki dobowe i (lub) duże łączne dawki agonistów dopaminy może występować większe ryzyko wystąpienia zespołu DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, lęk, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból i nie ustępować po podaniu lewodopy. Przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki i zaprzestaniem przyjmowania ropinirolu należy poinformować pacjenta o możliwych objawach odstawienia. Podczas stopniowego zmniejszania dawki i zaprzestawania przyjmowania ropinirolu pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli wystąpią ciężkie i (lub) utrzymujące się objawy odstawienia, można rozważyć ponowne podawanie przez pewien czas ropinirolu w najmniejszej skutecznej dawce.

Omamy
Omamy są znanymi działaniami niepożądanymi, występującymi podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia omamów.

Substancje pomocnicze

Laktoza
Produkt leczniczy zawiera laktozę.
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód
Każda tabletka powlekana produktu leczniczego REQUIP (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 5 mg) zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperydonem, powodujących konieczność dostosowania dawek tych produktów leczniczych.

Leki neuroleptyczne i inne środki z grupy antagonistów dopaminy działających ośrodkowo, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność ropinirolu i dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków i ropinirolu.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza (HTZ), leczenie ropinirolem może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże, jeżeli HTZ jest przerywana lub rozpoczynana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badania farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w dawce 2 mg trzy razy na dobę przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona) wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa wartości C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne skorygowanie jego dawki, w przypadku dołączenia lub odstawienia leków hamujących CYP1A2 np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu, jak i teofiliny.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, stąd jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K oraz ropinirol zgłaszano przypadki zaburzonych wyników badania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR). Pacjentom takim należy zapewnić wzmożone monitorowanie kliniczne i biologiczne (pod kątem INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży. Stężenie ropinirolu może się stopniowo zwiększać w trakcie ciąży (patrz punkt 5.2).

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, zaleca się nie stosować ropinirolu w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią
Wykazano, że pochodne ropinirolu przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ropinirol nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią, ponieważ może hamować laktację.

Płodność
Nie ma danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. Obserwowano wpływ na implantację zarodka w badaniach płodności u samic szczurów, ale nie obserwowano wpływu na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występują omamy, senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego zranienia lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana:	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd).

Zaburzenia psychiczne

Często:	omamy.
Niezbyt często:	reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia i paranoja.
Nieznana:	agresja*, zespół dysregulacji dopaminergicznej, mania (patrz punkt 4.4), zaburzenia kontroli impulsów ** (patrz punkt 4.4)

* Agresja była powiązana z reakcjami psychotycznymi, jak również z objawami kompulsywnymi.
** Zaburzenia kontroli impulsów: patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, agresja, nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie lub zakupy, nadmierne objadanie się i kompulsywne jedzenie mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy w tym produktem leczniczym REQUIP (patrz punkt 4.4).

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:

Często:	splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	senność.
Często:	zawroty głowy.
Niezbyt często:	niepohamowana senność w ciągu dnia, nagłe napady snu. Stosowanie ropinirolu jest związane z występowaniem senności i niezbyt często z niepohamowaną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu.

Monoterapia w badaniach klinicznych:

Bardzo często:	omdlenie.

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:

Bardzo często:	dyskineza. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze.
Niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie tętnicze jest rzadko ciężkie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Niezbyt często: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności.
Często: zgaga.

Monoterapia w badaniach klinicznych:
Często: wymioty, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nieznana: reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
Nieznana: spontaniczna erekcja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania
Monoterapia w badaniach klinicznych:
Często: obrzęk obwodowy (w tym obrzęk nóg).
Nieznana: zespół odstawienia agonisty dopaminy (w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy
Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie leczenie antagonistami dopaminy, takimi jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04

Mechanizm działania
Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowiu.

Ropinirol zmniejsza niedobór dopaminy, który jest charakterystyczny dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Badanie wpływu ropinirolu na repolaryzację serca
Szczegółowe badania odstępu QT przeprowadzone u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, którzy otrzymywali ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy.
Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.
Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. Ryzyko wydłużenia odstępu QT nie może być wykluczone, ponieważ szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę nie zostały przeprowadzone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36-57%). Po podaniu doustnym ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie po około 1,5 godziny po podaniu (wartość środkowa). Wysokotłuszczowy posiłek powoduje zmniejszenie szybkości wchłaniania ropinirolu, wykazane przez zwiększenie środkowej wartości T_{max} o 2,6 godziny oraz 25% zmniejszenie przeciętnej wartości C_{max}.

Dystrybucja
Wiązanie ropinirolu z białkami osocza jest małe (10 - 40%).
W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7 L/kg).

Metabolizm
Ropinirol jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450, a metabolity ropinirolu wydalane są głównie z moczem. W badaniach na zwierzętach główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja
Ropinirol jest usuwany z krążenia dużego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. Zwiększenie ogólnej ekspozycji (C_{max} oraz AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększania dawki w zakresie terapeutycznym. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaobserwowano zmiany farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych regularnym hemodializom, klirens ropinirolu po podaniu doustnym ulega zmniejszeniu o około 30%. Klirens metabolitów SKF-104557 i SKF-89124 po podaniu doustnym również ulega zmniejszeniu odpowiednio o około 80% i 60%. Z tego względu u tych pacjentów z chorobą Parkinsona zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 18 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Ciąża
Przewiduje się, że fizjologiczne zmiany w ciąży (w tym zmniejszona aktywność CYP1A2) prowadzą stopniowo do zwiększonej ekspozycji ustrojowej u matki (patrz również punkt 4.6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na rozrodczość
W badaniach nad płodnością u samic szczurów obserwowano wpływ na implantację, związany z obniżeniem stężenia prolaktyny przez ropinirol. Należy zwrócić uwagę, że prolaktyna nie jest niezbędna do zagnieżdżenia zarodka u ludzi.

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg masy ciała na dobę (średnie AUC u szczurów jest około 2-krotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka - (MRHD, ang. *Maximum Recommended Human Dose*)), zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg masy ciała na dobę (około 3 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (około 5 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (około 4 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) ani wpływu na organogenezę u królików podczas podawania samego ropinirolu w dawce 20 mg/kg (9,5-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg (4,8-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD) w połączeniu z doustnie podawaną L-dopą było związane z częstszym występowaniem i wyższym stopieniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy.

Toksyczność
Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność
Nie obserwowano genotoksyczności w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*.

Rakotwórczość
W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach, z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg masy ciała na dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa
Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC_{50} jest 5-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg na dobę), patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa (typ A)
Magnezu stearynian.

Otoczka:

REQUIP 0,25 mg tabletki powlekane
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Polisorbat 80.

REQUIP 0,5 mg tabletki powlekane
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Zelaza tlenek czerwony (E 172)
Indygotyna (E 132).

REQUIP 1 mg tabletki powlekane
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna (E 132).

REQUIP 2 mg tabletki powlekane
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

REQUIP 5 mg tabletki powlekane
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Polisorbat 80.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC/Aluminium/Papier z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci lub blistry Aluminium/Aluminium/Papier z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

REQUIP 0,25 mg tabletki powlekane
Opakowania zawierające 21, 84, 210 tabletek powlekanych.
REQUIP 0,5 mg tabletki powlekane
Opakowania zawierające 21 tabletek powlekanych.
REQUIP 1 mg tabletki powlekane
Opakowania zawierające 21, 84 tabletki powlekane.
REQUIP 2 mg tabletki powlekane
Opakowania zawierające 21, 84 tabletki powlekane.
REQUIP 5 mg tabletki powlekane
Opakowania zawierające 21, 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia Nr: 11115, 11116, 11122, 11113, 11114

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.02.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2026 r.