CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adartrel, 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 45,0 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

0,5 mg: Żółte, pięciokątne, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i „4891” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Adartrel jest wskazany do objawowego leczenia umiarkowanego do ciężkiego idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli
Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki, zależnie od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego. Ropinirol należy przyjmować bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek, jednakże dawka może być przyjęta do 3 godzin przed zaśnięciem. Ropinirol może być przyjmowany w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji produktu leczniczego w przewodzie pokarmowym.

Rozpoczynanie leczenia (tydzień 1)

Zalecana dawka początkowa przez 2 pierwsze dni leczenia wynosi 0,25 mg jeden raz na dobę (podawana jak powyżej). Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć dawkę do 0,5 mg jeden raz na dobę i taką dawkę stosować przez resztę pierwszego tygodnia leczenia.

Kontynuacja leczenia (tydzień 2 i następne)

Po rozpoczęciu leczenia dawkę dobową należy zwiększać do momentu osiągnięcia optymalnej reakcji na leczenie. Średnia dawka stosowana w badaniach klinicznych u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynosiła 2 mg jeden raz na dobę.

Dawka może być zwiększana do 1 mg raz na dobę w drugim tygodniu. Następnie w ciągu kolejnych dwóch tygodni dawka może być zwiększana o 0,5 mg na tydzień aż do dawki 2 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów w celu osiągnięcia optymalnej poprawy dawka może być stopniowo

zwiększana aż do dawki maksymalnej 4 mg jeden raz na dobę. W badaniach klinicznych dawka ropinirolu była zwiększana o 0,5 mg każdego tygodnia do 3 mg jeden raz na dobę, a następnie o 1 mg do maksymalnej zalecanej dawki 4 mg jeden raz na dobę, zgodnie ze schematem zawartym w Tabeli nr 1.

Dawki powyżej 4 mg jeden raz na dobę nie były badane u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg.

Tabela 1 Zalecane zwiększanie dawki

Tydzień	2	3	4	5*	6*	7*
Dawka (mg)/jeden raz na dobę	1	1,5	2	2,5	3	4

* W celu osiągnięcia optymalnej poprawy u niektórych pacjentów.

Nie wykazano skuteczności ropinirolu w leczeniu trwającym dłużej niż 12 tygodni (patrz punkt 5.1). Należy ocenić reakcję pacjenta po 12 tygodniach leczenia i rozważyć konieczność kontynuowania terapii. Jeśli leczenie zostanie przerwane na dłużej niż kilka dni, powinno być rozpoczynane ponownie w oparciu o schemat zwiększania dawki przedstawiony powyżej.

Zmieniając leczenie innym agonistą dopaminy na leczenie ropinirolem, przed wprowadzeniem ropinirolu należy zastosować się do zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawiania.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo poprzez zmniejszanie dawki dobowej przez okres jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

W przypadku dawek niemożliwych do zastosowania przy użyciu tego produktu leczniczego, należy sprawdzić dostępność innych odpowiednich produktów leczniczych zawierających ropinirol.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Adartrel u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego.

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 leku, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 mL/min) nie ma konieczności dostosowania dawek produktu leczniczego.

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 Adartrel powinna wynosić 0,25 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Adartrel u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 3 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) niepoddawanych regularnym hemodializom nie było badane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) u pacjentów, którzy nie są poddawani regularnym hemodializom.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować ropinirolu do leczenia poneuroleptycznej akatyzji, tazykinezji (spowodowany neuroleptykiem przymus chodzenia) lub wtórnego zespołu niespokojnych nóg (na przykład spowodowanego niewydolnością nerek, niedokrwistością z niedoboru żelaza lub ciążą).

Paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg opisywane jako augmentacja (wcześniejszy początek wystąpienia objawów, zwiększona intensywność lub rozprzestrzenienie się objawów na niedotknięte nimi wcześniej kończyny) lub efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem (przesunięciu objawów na godziny wczesnoporanne) opisywane było w trakcie leczenia ropinirolem. Jeśli wystąpi pogorszenie, należy ocenić zasadność leczenia ropinirolem i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i przypadki nagłego napadu snu
Stosowanie ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z niezbyt częstym występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu (patrz punkt 4.8), jednak u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg objawy te występowały bardzo rzadko. Mimo to pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach i w trakcie leczenia ropinirolem pacjentom należy doradzać ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Zaburzenia psychotyczne
Pacjenci z poważnymi zaburzeniami psychotycznymi nie powinni być leczeni agonistami dopaminy, chyba że 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 Adartrel, 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 u 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
Ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (w szczególności z niewydolnością wieńcową).

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 zespołem niespokojnych nóg, 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.

Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby
Należy zachować ostrożność podczas stosowania ropinirolu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Działania niepożądane produktu leczniczego powinny być ściśle monitorowane.

Substancje pomocnicze

Laktoza
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 Adartrel (0,5 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

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P_{450}. Badania farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w dawce 2 mg trzy razy na dobę) wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia działań 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, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny. Z tego powodu nie jest spodziewane, by ropinirol wpływał na metabolizm innych leków metabolizowanych przez CYP1A2.

W oparciu o dane z badań *in vitro*, ropinirol stosowany w dawkach terapeutycznych ma potencjalnie mały wpływ hamujący na cytochrom P_{450}. Stąd ropinirol prawdopodobnie nie wpływa na farmakokinetykę innych leków poprzez działanie na cytochrom P_{450}.

Palenie tytoniu indukuje metabolizm z udziałem CYP1A2, dlatego jeśli pacjent podczas leczenia ropinirolem przerwał lub rozpoczął palenie tytoniu, może być wymagane dostosowanie dawki.

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

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i domperydonem (produkt leczniczy stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), powodujących konieczność dostosowania dawek któregokolwiek z produktów leczniczych. Domperydon przeciwdziała obwodowemu działaniu dopaminergicznemu ropinirolu i nie przenika przez barierę krew-mózg. Dlatego też domperydon może mieć wartość jako lek przeciwwymiotny u pacjentów leczonych ośrodkowo działającymi agonistami dopaminy.

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 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
Brak 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 szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu podczas ciąży dopóki potencjalne korzyści dla pacjenta nie przeważą potencjalnego ryzyka 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 punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania.
Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych została ustalona na podstawie różnicy między częstością u pacjentów przyjmujących ropinirol i pacjentów z grupy placebo, i określona w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w obrębie każdego zakresu częstości występowania przedstawiono według malejącej ciężkości.

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg
W badaniach klinicznych dotyczących zespołu niespokojnych nóg najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności (występujące u około 30% pacjentów). Działania niepożądane były zazwyczaj łagodne do umiarkowanie nasilonych i występowały na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki produktu leczniczego. Z powodu działań niepożądanych kilku pacjentów przerwało udział w badaniach klinicznych.

Tabela 2 przedstawia listę działań niepożądanych ropinirolu zgłaszanych podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych z częstością ≥ 1% powyżej wskaźnika placebo lub zgłaszanych niezbyt często, ale znanych jako działania powiązane ze stosowaniem ropinirolu.

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane podczas 12 tygodniowych badań klinicznych dotyczących zespołu niespokojnych nóg (ropinirol n=309, placebo n=307).

Zaburzenia psychiczne	
Często	Nerwowość
Niezbyt często	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Omdlenie, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty, nudności
Często	Ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie

Tabela 3 Działania niepożądane zaobserwowane w innych badaniach w zespole niespokojnych nóg

Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Augmentacja, efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Czkawka

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią znaczące działania niepożądane, należy rozważyć zmniejszenie stosowanej dawki produktu leczniczego. Po zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych można ponownie stopniowo zwiększać dawkę. W razie potrzeby można zastosować leki przeciwwymiotne, takie jak domperydon, które nie są ośrodkowo aktywnymi antagonistami dopaminy.

Inne zastosowanie ropinirolu
Ropinirol jest także wskazany do leczenia choroby Parkinsona. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych ropinirolem w monoterapii i terapii skojarzonej w dawkach do 24 mg na dobę o częstości występowania przewyższającej placebo opisano poniżej.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych nad chorobą Parkinsona z zastosowaniem dawek ropinirolu do 24 mg na dobę.

Zaburzenia psychiczne	
Często	Omamy, splątanie

Niezbyt często	Zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Omdlenie, dyskineza, senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności
Często	Wymioty, ból brzucha, zgaga
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk obwodowy (w tym obrzęk nóg)

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Zgłaszano reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia i paranoje.

Agresja (częstość nieznana): występowanie agresji było powiązane z reakcjami psychotycznymi, jak również z objawami kompulsywnymi.

Zespół dysregulacji dopaminergicznej (częstość nieznana).

Mania (częstość nieznana) (patrz punkt 4.4.)

Zaburzenia kontroli impulsów (częstość nieznana): u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Adartrel, mogą wystąpić: patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, agresja, nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie lub zakupy, nadmierne objadanie się i kompulsywne jedzenie (patrz punkt 4.4).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (częstość nieznana): obejmujący apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból. Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Spontaniczna erekcja (częstość nieznana).

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona jest związane z występowaniem senności i niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) z nadmierną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu, jednakże u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg objawy te występowały bardzo rzadko (< 1/10 000).

Podczas leczenia ropinirolem zgłaszano niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie tętnicze, rzadko ciężkie.

Bardzo rzadko (< 1/10 000) zgłaszano przypadki odczynów wątrobowych, głównie zwiększenia aktywności enzymów wątroby.

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 zastosowanie antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: agonista dopaminy, kod ATC: N04BC04

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

Skuteczność kliniczna
Adartrel powinien być stosowany tylko u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg. Umiarkowany do ciężkiego idiopatyczny zespół niespokojnych nóg typowo występuje u pacjentów cierpiących z powodu bezsenności lub ciężkiego dyskomfortu w obrębie kończyn.

W czterech 12-tygodniowych badaniach, dotyczących skuteczności ropinirolu, pacjenci z zespołem niespokojnych nóg w sposób losowy przydzielani byli do grupy otrzymujących ropinirol lub placebo. Wyniki skali IRLS uzyskane w 12. tygodniu badania porównywane były z wynikami początkowymi. Średnia dawka ropinirolu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynosiła 2 mg na dobę. W połączonej analizie wyników z przeprowadzonych czterech 12-tygodniowych badań u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg skorygowana różnica zmiany całkowitego wyniku początkowego w skali IRLS w stosunku do całkowitego wyniku w skali IRLS w 12. tygodniu obserwacji z zastosowaniem zasady „ostatnia obserwacja przeniesiona dalej” (LOCF) dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosiła –4,0 punkty (95% CI -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; średnia liczba punktów w skali IRLS na początku badania i w 12. tygodniu LOCF: grupa ropinirolu 28,4 i 13,5; grupa placebo 28,2 i 17,4).

W grupie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg przeprowadzono 12-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie polisomnograficzne oceniające wpływ leczenia ropinirolem na okresowe ruchy nóg podczas snu. Obserwowano znaczące statystycznie różnice pomiędzy grupą leczoną ropinirolem i placebo między początkową oceną okresowych ruchów nóg podczas snu i oceną w 12. tygodniu badania.

Połączona analiza danych pochodzących z czterech 12-tygodniowych kontrolowanych placebo badań, dotyczących pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg, wskazuje, że pacjenci leczeni ropinirolem zgłaszali znaczącą poprawę w porównaniu do grupy placebo w zakresie parametrów skali Medical Outcome Study Sleep Scale (wyniki w zakresie 0-100 z wyjątkiem ilości snu). Skorygowana różnica pomiędzy grupą ropinirolu, a grupą placebo wynosiła: zaburzenia snu (-15,2; 95% CI -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), ilość snu (0,7 godziny; 95% CI 0,49; 0,94); $p < 0,0001$), adekwatność snu (18,6; 95% CI 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) i senność w ciągu dnia (-7,5; 95% CI -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Skuteczność długoterminową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, z podwójnie ślepą próbą, trwającym 26 tygodni. Ostateczne wyniki były trudne do zinterpretowania z uwagi na znaczącą rozbieżność wyników w obrębie centrów badawczych oraz duży odsetek brakujących danych. Nie można było wykazać utrzymania skuteczności w porównaniu do placebo po 26 tygodniach leczenia.

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.

Większość pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych było rasy kaukaskiej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36% do 57%), C_{max} jest osiągane średnio po około 1,5 godziny po podaniu produktu leczniczego. 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 P_{450}, 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. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Liniowość lub nieliniowość
Farmakokinetyka ropinirolu (C_{max} i AUC) jest ogólnie liniowa w zakresie dawek terapeutycznych pomiędzy 0,25 mg i 4 mg, po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym.

Charakterystyka szczególnych populacji
Klirens ropinirolu po podaniu doustnym u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub powyżej) ulega zmniejszeniu o około 15% w porównaniu do pacjentów młodszych. Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 mL/min) nie obserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu.
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 w tej grupie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 3 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Ograniczone dane farmakokinetyczne uzyskane u młodzieży (12-17 lat, n=9) wykazały, że ustrojowa ekspozycja po jednokrotnym podaniu dawek 0,125 mg i 0,25 mg była podobna do zaobserwowanej u dorosłych (patrz także punkt 4.2, podpunkt „Dzieci i młodzież").

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

Toksyczność
Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, spowolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg 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 u myszy i szczurów, z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg 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.

Toksyczność reprodukcyjna
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 na dobę (średnie AUC u szczurów jest około 15 razy 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 na dobę (około 25 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg na dobę (około 40 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg na dobę (około 30 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD), ani wpływu na organogenezę u królików podczas podawania samego ropinirolu w dawce 20 mg/kg (60-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg (30-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD) w połączeniu z doustnie podawaną L-dopą było związane z częstszym występowania i większym stopniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy.

Farmakologia bezpieczeństwa
Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC_{50} jest nie mniej niż 30-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (4 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:

0,5 mg (żółta):
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Indygokarmin lak aluminiowy (E132).

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 zabezpieczające przed dostępem dzieci PVC/PE/PVdC/Aluminium/Papier.

0,5 mg:
28 tabletek lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12424

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.09.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.03.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2026 r.