

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rolpryna SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Rolpryna SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Rolpryna SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rolpryna SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

Rolpryna SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

Rolpryna SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Rolpryna SR, 2 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 156,48 mg laktozy.

Rolpryna SR, 4 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 154,32 mg laktozy.

Rolpryna SR, 8 mg: każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 149,99 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Rolpryna SR, 2 mg: różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (długość: ok. 15,1 mm, szerokość: ok. 8,1 mm, grubość: ok. 6,0 mm)

Rolpryna SR, 4 mg: jasnobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (długość: ok. 15,1 mm, szerokość: ok. 8,1 mm, grubość: ok. 6,0 mm)

Rolpryna SR, 8 mg: brązowo-czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (długość: ok. 15,1 mm, szerokość: ok. 8,1 mm, grubość: ok. 6,0 mm)

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 lewodopą,
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, gdy działanie lewodopą wygasa lub staje się zmienne i pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zaleca się indywidualne dobieranie dawki w zależności od skuteczności i tolerancji leku.

Rozpoczynanie leczenia

Dawka początkowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; począwszy od drugiego tygodnia dawkę należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę. Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 2 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu na dobę, u których wystąpią działania niepożądane, których nie są w stanie tolerować, mogą odnieść korzyść ze zmiany terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w mniejszej dawce dobowej, podzielonej na trzy równe dawki.

Schemat leczenia

Pacjenci powinni otrzymywać najmniejszą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewniającą opanowanie objawów. Jeśli dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 4 mg raz na dobę nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów wówczas można zwiększać dawkę dobową o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych, aż do osiągnięcia dawki 8 mg ropinirolu raz na dobę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeśli dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 8 mg raz na dobę nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów, wówczas można zwiększać dawkę o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dobową dawką ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 24 mg.

Zaleca się przepisywanie pacjentom jak najmniejszej liczby tabletek ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu, która jest niezbędna do osiągnięcia zalecanej dawki, poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeśli leczenie zostanie przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ze stopniowym zwiększaniem dawki (patrz powyżej).

Stosowanie produktu leczniczego Rolpryna SR w skojarzeniu z lewodopą może umożliwić stopniowe zmniejszenie dawki lewodopy, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie. W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Rolpryna SR stopniowo zmniejszono dawkę lewodopy o około 30%. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona leczonych ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. Badania kliniczne wykazały, że zmniejszenie dawki lewodopy może zmniejszyć dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zmiany leczenia innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, przed wprowadzeniem ropinirolu należy zastosować się do zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawienia leku.

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

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawkę produktu leczniczego Rolpryna SR wylicza się na podstawie całkowitej dobowej dawki ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, którą pacjent przyjmował dotychczas. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę produktu leczniczego Rolpryna SR u pacjentów zmieniających leczenie z leczenia ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu:

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu Całkowita dawka dobową (mg)	Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu Całkowita dawka dobową (mg)
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Po zmianie leczenia na leczenie produktem leczniczym Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu całkowita dawka dobową może być dostosowana, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie (patrz powyżej „Rozpoczynanie leczenia” oraz „Schemat leczenia”).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat i starszych klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Mimo, że dostosowanie dawki nie jest konieczne, w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej należy indywidualnie zwiększać dawkę ropinirolu, uważnie kontrolując tolerancję pacjenta na lek. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) nie obserwowano zmiany w klirensie ropinirolu, co wskazuje, że nie ma potrzeby dostosowania dawki w tej grupie pacjentów.

Badanie z zastosowaniem ropinirolu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (pacjenci poddawani hemodializie) wykazało, że konieczne jest następujące dostosowanie dawki:

Zalecana dawka początkowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu to 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno być oparte o tolerancję pacjenta na lek i skuteczność leczenia. Zalecana dawka maksymalna to 18 mg na dobę u pacjentów regularnie poddawanych dializie. Dodatkowa dawka po hemodializie nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie byli regularnie poddawani hemodializie (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rolpryna SR u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rolpryna SR należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane razem z jedzeniem lub bez jedzenia.

(patrz punkt 5.2). Tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Rolpryna SR należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, kruszyć ani dzielić, ponieważ powłoka tabletki ma na celu zapewnienie przedłużonego uwalniania leku.

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) bez regularnej hemodializy).
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i epizody nagłego napadu snu

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, było związane z występowaniem senności oraz przypadków nagłego napadu snu. Zgłaszano występowanie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o tych objawach i należy doradzić im zachowanie szczególnej ostrożności podczas kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami mechanicznymi oraz obsługiwanie maszyn. Można rozważyć zmniejszenie dawki produktu lub zakończenie leczenia.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne

Leków z grupy agonistów dopaminy nie należy stosować u pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi lub takimi zaburzeniami w wywiadzie, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod względem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy ostrzec pacjentów i opiekunów, że u pacjentów przyjmujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Rolpryna SR, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, zachowania agresywne, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki/stopniowe odstawienie produktu leczniczego w przypadku rozwoju takich objawów.

Mania

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem rozwoju manii. Należy poinformować pacjentów i opiekunów, że u pacjentów leczonych ropinirolem mogą wystąpić objawy manii z objawami zaburzeń kontroli impulsów lub bez. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Zgłaszano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny po nagłym odstawieniu leczenia dopaminergicznego, dlatego też zaleca się stopniowe kończenie leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (DAWS, ang. dopamine agonist withdrawal syndrome)

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 panowania nad popędami 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 znanym działaniem występującym podczas leczenia agonistą dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów.

Nagły przebieg zaburzeń przewodzenia pokarmowego

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające ropinirol uwalniają lek w ciągu 24 godzin. W razie nagłego przebiegu zaburzeń przewodzenia pokarmowego, może istnieć ryzyko niecałkowitego uwolnienia leku, i pozostałość leku może być wydalona z kałem.

Niedociśnienie

Z powodu ryzyka niedociśnienia zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia, u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych).

Produkt leczniczy Rolpryna SR zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperidonem, powodujących konieczność dostosowania dawki któregośkolwiek z wymienionych produktów leczniczych.

Neuroleptyki oraz inne działające ośrodkowo leki z grupy antagonistów dopaminy, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszyć skuteczność ropinirolu i dlatego należy unikać stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z ropinirolem.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badanie farmakokinetyki u pacjentów z chorobą Parkinsona (przeprowadzone z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg, podawanego trzy razy na dobę) wykazało, że cyprofloksacyna zwiększała C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, z potencjalnym ryzykiem działań niepożądanych. Dlatego też u pacjentów leczonych ropinirolem konieczne może być dostosowanie jego dawki w przypadku dołączenia lub odstawienia leków o znanych właściwościach hamujących CYP1A2, takich jak np. cyprofloksacyna, enoksacyna lub fluwoksamina.

Badania interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona pomiędzy ropinirolem (przeprowadzone z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg, podawanego trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, nie wykazały zmiany właściwości farmakokinetycznych zarówno ropinirolu, jak i teofiliny.

U pacjentek leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentek już otrzymujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć leczenie ropinirolem zgodnie z zazwyczaj stosowanym sposobem dawkowania. Jeśli jednak HTZ zostanie przerwana lub rozpoczęta podczas terapii ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie.

Palenie tytoniu jest znanym czynnikiem indukującym metabolizm za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, zatem jeśli pacjent przestaje palić lub rozpoczyna palenie tytoniu w trakcie leczenia ropinirolem, może być wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów przyjmujących antagonistów witaminy K w skojarzeniu z ropinirolem zgłaszano przypadki zaburzeń wskaźnika INR. Należy zastosować nadzór kliniczny i biologiczny wskaźnika 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 przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane, nie zaleca się stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży, chyba że oczekiwane 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 może hamować laktację, w związku z czym u nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak 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 obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rolpryna SR wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszone działania niepożądane wymieniono poniżej i pogrupowano według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Następujące działania niepożądane zgłaszano albo podczas badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jak i tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, podawanych w dawkach do 24 mg na dobę, albo po wprowadzeniu ropinirolu do obrotu:

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
--	--------------------	----------------------------

<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>		
Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	omamy	
		dezorientacja
Niezbyt często	reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja	
Nieznana	zaburzenia panowania nad popędami (patologiczny hazard, patologiczna aktywność seksualna oraz zwiększone libido, agresja, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy w tym ropinirolem (patrz punkt 4.4)	
Nieznana	mania (patrz punkt 4.4.), agresja*, zespół rozregulowania dopaminy (ang. <i>dopamine dysregulation syndrome</i> , DDS)	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	senność	senność**
	omdlenie	dyskinezy***
Często	zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe napady snu	
Niezbyt często	nadmierna senność w ciągu dnia*	
<i>Zaburzenia naczyń</i>		
Często		niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Niezbyt często	czkawka	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	nudności	nudności****
Często	zaparcia, zgaga	
	wymioty, ból brzucha	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Częstość nieznana	reakcje wątrobowe (głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Częstość nieznana	spontaniczna erekcja	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	obrzęki obwodowe	
	obrzęk nóg	
Nieznana	zespół odstawienia w czasie kończenia leczenia agonistami dopaminy (w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, nadmierne pocenie się i ból)*****.	

*Agresja jest związana zarówno z reakcjami psychotycznymi tak jak i z objawami kompulsywnymi.

**Senność była zgłaszana bardzo często podczas badań klinicznych z dodatkowym leczeniem ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz często podczas badań klinicznych z dodatkowym leczeniem ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

***U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona mogą wystąpić dyskinezy podczas początkowego zwiększania dawki ropinirolu. Badania kliniczne wykazały, że zmniejszenie dawki lewodopy może zmniejszyć dyskinezy (patrz punkt 4.2).

**** Nudności były zgłaszane bardzo często podczas badań klinicznych z dodatkowym leczeniem ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz często podczas badań klinicznych z dodatkowym leczeniem ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

***** W czasie stopniowego zmniejszania dawki lub kończenia leczenia agonistą dopaminy, w tym ropinirolem (patrz punkt 4.4), mogą wystąpić niemotoryczne działania niepożądane.

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 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +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. Nasilenie tych dolegliwości można złagodzić poprzez odpowiednie leczenie za pomocą antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04.

Mechanizm działania

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowiu. Ropinirol łagodzi skutki niedoboru dopaminy, charakterystyczne dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol, działając na podwzgórze i przysadkę mózgową, hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna

Trwające 36 tygodni, podwójnie ślepe, 3-etapowe badanie krzyżowe w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był nie mniej skuteczny niż ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określania różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej poprzez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona” (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchomej UPDRS.

Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu a terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła - 0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,5, 0,10], $p = 0,0842$).

Po zmianie leczenia na leczenie z wykorzystaniem alternatywnej postaci leku dokonanej z dnia na dzień, nie wykazano zmiany w profilu występowania działań niepożądanych i u mniej niż 3% pacjentów stwierdzono konieczność dostosowania dawki (wszystkie przypadki dostosowania dawki polegały na zwiększeniu dawki o jeden poziom; żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki).

Trwające 24 tygodnie, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, badanie grup równoległych zastosowania ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane za pomocą lewodopy, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamioną wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określania zmiany czasu trwania okresu „wyłączenie” w stosunku do wartości wyjściowej (wykazana średnia różnica -1,7 godziny) (95% przedział ufności: [-2,34, -1,09, $p < 0,0001$]). Zostało to poparte drugorzędowymi parametrami skuteczności - zmianą czasu trwania

okresu „włączenie” w stosunku do wartości wyjściowej bez dokuczliwych dyskinez (+1,5 godziny) (95% przedział ufności: [0,85, 2,13], $p < 0,0001$). Co znaczące, nie wykazano zwiększenia w stosunku do wartości wyjściowej czasu trwania okresu „włączenie” z dokuczliwymi dyskinezami, zarówno na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów jak i według UPDRS.

Badanie wpływu ropinirolu na repolaryzację serca

Szczegółowe badania odstępu QT przeprowadzone u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, którzy otrzymywali ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 0,5, 1, 2 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 stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu powoli zwiększa się i osiąga C_{max} przeważnie w medianie czasu od 6 do 10 godzin.

W badaniu w stanie stacjonarnym u 25 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących 12 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, wysokotłuszczowy posiłek zwiększał ogólnoustrojową ekspozycję na ropinirol wyrażoną poprzez średnio 20% zwiększenie AUC i średnio 44% zwiększenie C_{max} . T_{max} uległ opóźnieniu o 3,0 godziny. Jednakże mało prawdopodobne jest, aby te zmiany były klinicznie istotne (np. zwiększały częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Ogólnoustrojowa ekspozycja na ropinirol jest porównywalna dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

Dystrybucja

Stopień wiązania ropinirolu z białkami osocza jest niski (10 - 40%). W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7 l/kg).

Metabolizm

Ropinirol metabolizowany jest głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalone są głównie z moczem. W modelach zwierzęcych główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin.

W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększenia dawki. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych. Po podaniu w stanie stacjonarnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobnicza zmienność C_{max} wynosiła 30% do 55%, a AUC od 40% do 70%.

Zaburzenia czynności nerek

Nie obserwowano zmian farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek regularnie poddawanych hemodializie, klirens ropinirolu po podaniu doustnym był zmniejszony o około 30%. Klirens metabolitów SKF-104557 i SKF-89124 po podaniu doustnym był również zmniejszony odpowiednio o około 80% i 60%. Zatem zalecana dawka maksymalna powinna być zmniejszona do 18 mg na dobę u takich pacjentów z chorobą Parkinsona (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 na ropinirol (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/dobę (średnie AUC u szczurów jest około dwukrotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi - (MRHD, ang. Maximum Recommended Human Dose)), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg/dobę (około 3 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg/dobę (około 5 razy większe od największej wartości AUC podczas MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg/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, wiązało się z częstszym występowaniem i wyższym stopniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy.

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania farmakologicznego: zmiany zachowania, hiperprolaktynemia, 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/dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

Nie obserwowano genotoksyczności w standardowych badaniach *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 hiperprolaktynemię związaną z działaniem ropinirolu. Zmiany te uważane są za zjawisko gatunkowo swoiste i nie stanowią niebezpieczeństwa w przypadku klinicznego zastosowania 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 pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg/dobę), patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza typ 2208
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karbomery 4000-11000 mPas
Olej rycynowy uwodorniony
Magnezu stearynian

Rolpryna SR, 2 mg

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Rolpryna SR, 4 mg i 8 mg

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 21, 28, 42 lub 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blisterach

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg: pozwolenie nr 18013

4 mg: pozwolenie nr 18014

8 mg: pozwolenie nr 18015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.03.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.12.2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.05.2026