CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropodrin, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ropodrin, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ropodrin, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg ropinirolu w (postaci chlorowodorku)
Każda tabletka zawiera 4 mg ropinirolu w (postaci chlorowodorku)
Każda tabletka zawiera 8 mg ropinirolu w (postaci chlorowodorku)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda 2 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,8 mg laktozy jednowodnej.
Każda 4 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,81 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 6,8 ± 0,1 mm i grubości 5,5±0,2 mm.
4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: jasnobrązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 12,6 x 6,6 ± 0,1 mm i grubości 5,3±0,2 mm.
8 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: czerwone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 19,2 x 10,2 ± 0,2 mm i grubości 5,2±0,2 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 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

Dorośli
Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie 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; dawkę należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę począwszy od drugiego tygodnia leczenia. 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 raz na dobę, u których wystąpiły działania niepożądane, których nie są w stanie znieść, 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 najniższą dawką ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewniającą opanowanie objawów.

Jeżeli podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobowa może być zwiększana o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych, aż do uzyskania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Jeżeli podczas stosowania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nadal nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobowa może być zwiększana o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka dobowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 24 mg.

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

Jeżeli leczenie zostało przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia poprzez stopniowe zwiększanie dawek (patrz wyżej).

W przypadku stosowania produktu Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu 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 30% u pacjentów stosujących jednocześnie produkt Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu. W zaawansowanej chorobie Parkinsona, podczas skojarzonego leczenia z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

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

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

Zmiana leczenia z ropinirolu tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie produktem Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawka ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu powinna zostać ustalona na podstawie całkowitej dobowej dawki ropinirolu w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu stosowanej przez pacjenta. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę produktu Ropodrin w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów stosujących uprzednio ropinirol w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu.

Zmiana leczenia z ropinirolu tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie produktem Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Ropinirol w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu Całkowita dawka dobowa (mg)	**Ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu Całkowita dawka dobowa (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 przestawieniu na leczenie produktem Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu, dawkę można dopasować w zależności od odpowiedzi na leczenie (patrz ‘Rozpoczynanie leczenia” i „Schemat leczenia” powyżej).

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu Ropodrin w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony średnio o 15%. Pomimo, że dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawka ropinirolu powinna być zwiększana indywidualnie z zachowaniem ścisłej kontroli tolerancji i optymalnej odpowiedzi na leczenie. U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej można rozważyć wolniejsze zwiększania dawek podczas rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmiany klirensu ropinirolu, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawek leku w tej grupie pacjentów.

Badania dotyczące stosowania ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (u pacjentów poddawanych hemodializie) poddawanych hemodializie) wykazały, że dostosowanie dawki u tych pacjentów jest wymagane w następujący sposób: zalecana dawka początkowa ropinirolu wynosi 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększenie dawki powinny być oparte na tolerancji i skuteczności. Zalecana

dawka maksymalna ropinirolu wynosi 18 mg / dobę u pacjentów otrzymujących regularne hemodializy.
Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml / min) bez regularnych hemodializ nie było badane.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2).

Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie można ich żuć, rozkruszać ani dzielić.

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 regularnych hemodializ.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu wiązało się z sennością oraz występowaniem nagłych napadów snu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Odnotowywano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek objawów ostrzegawczych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy uprzedzić o takiej możliwości i zalecić zachowanie szczególnej ostrożności przy prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn podczas terapii ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn. U tych pacjentów można
rozważyć zmniejszenie dawki leku lub całkowite zakończenie terapii.

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 z zastosowania takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko z nią związane.

Zaburzenia kontroli impulsów
Pacjentów należy regularnie monitorować, czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli impulsów. Pacjenci i ich opiekunowie powinni być poinformowani o tym, że podczas leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić zachowania świadczące o zaburzeniach kontroli impulsów, takie jak uzależnienie od hazardu, podwyższone libido, nadmiernie wybujała seksualność, zachowania agresywne, zakupoholizm, żarłoczność napadowa czy kompulsywne obżarstwo. Jeśli takie objawy wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub stopniowe zaprzestanie jego podawania.

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
Po nagłym odstawieniu leków dopaminergicznych obserwowano objawy sugerujące złośliwy zespół neuroleptyczny. Z tego względu zaleca się stopniowe odstawianie leku (patrz punkt 4.2).

Ropodrin tabletki o przedłużonym uwalnianiu są przeznaczone do uwalniania leku w ciągu 24 godzin. Jeśli występuje szybki transport pokarmowy, istnieje ryzyko niepełnego uwalniania leku, a pozostałość leku zostaje wydalona z kałem.

Z uwagi na ryzyko niedociśnienia konieczna jest stała kontrola wartości ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia i ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego (przede wszystkim niewydolnością naczyń wieńcowych).

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

Produkt leczniczy Ropodrin 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją
galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt leczniczy Ropodrin 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek 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 dawki któregokolwiek z wymienionych leków.

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

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w

surowicy krwi. U pacjentów już otrzymujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć leczenie ropinirolem zgodnie z zazwyczaj stosowanym schematem dawkowania. Jeśli jednak HTZ zostanie przerwana lub rozpoczęta podczas terapii ropinirolem, konieczne może być ponowne dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie.

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

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

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, dlatego też, jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może być konieczne ponowne dostosowania dawki leku.
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
Stężenia ropinirolu mogą stopniowo zwiększać się podczas ciąży (patrz punkt 5.2).
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

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 matki przewyższają ryzyko 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 nie należy go stosować u kobiet karmiących.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. W badaniach płodności u samic szczurów obserwowano wpływ na implantację zarodka, 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 halucynacje, senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymywania 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 ustąpienia tego rodzaju dolegliwości (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej i pogrupowano według układów i narządów, których dotyczyły, oraz częstości ich 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 (≥1/10 000 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.

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z chorobą Parkinsona w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w dawkach do 24 mg/dobę.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nieznana	reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
Zaburzenia psychiczne		
Często	omamy	
		splątanie
Niezbyt często	reakcje psychotyczne (inne niż omamy), w tym majaczenie, urojenia, paranoja	
Nieznana	Zaburzenia kontroli impulsów: u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić: patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna, agresja, kompulsywne wydawanie lub zakupy, nadmierne objadanie się i jedzenie kompulsywne (patrz punkt 4.4)	
	mania (patrz punkt 4.4.)	
	agresja*,	

	zespół dysregulacji dopaminowej	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bzrdzo często	senność	senność**
	omdlenia	dyskinezy***
Często	zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe napady snu	
Niezbyt często	nadmierna senność w ciągu dnia	
Zaburzenia naczyniowe		
Często		niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Niezbyt często	czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności	nudności****
Często	zaparcia, zgaga	
	wymioty bóle brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieznana	reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Częstość nieznana	spontaniczna erekcja	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Często	obrzęki obwodowe	
	obrzęk kończyn dolnych	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból.*****	

*Agresja była związana z reakcjami psychotycznymi jak też z objawami kompulsywnymi.
** Senność była zgłaszana bardzo często w trakcie leczenia skojarzonego w badaniach klinicznych leku o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w trakcie leczenia skojarzonego w badaniach klinicznych leku o przedłużonym uwalnianiu.

*** U pacjentów z chorobą Parkinsona mogą wystąpić dyskinezy podczas początkowego dostosowywania dawki ropinirolu. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).
**** Nudności zgłaszano bardzo często podczas leczenia skojarzonego w badaniach klinicznych leku o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w trakcie leczenia skojarzonego w badaniach klinicznych leku o przedłużonym uwalnianiu.
***** Niepożądane działania pozamotoryczne mogą wystąpić podczas zmniejszania lub zaprzestania stosowania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu (patrz punkt 4.4).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy
Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolu, 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 181C, 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 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 stosowane w chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04

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

Ropinirol łagodzi efekty niedoboru dopaminy, charakterystycznego 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 krzyżowe badanie w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż ropinirol w postaci tabletek o

natychmiastowym uwalnianiu na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona" (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS motor scale). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej 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 powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu wyniosła -0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,51, 0,10] p=0,0842).

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

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 leczeniem lewodopą, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamienną wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia 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 (+1,7 godziny (95% przedział ufności: [1,06, 2,33], p<0,0001) oraz całkowitego czasu trwania okresu „włączenie" 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 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 stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu narasta powoli i mediana czasu do osiągnięcia Cmax wynosi przeważnie 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

spowodował zwiększenie ogólnej ekspozycji na ropinirol wyrażonej poprzez średnio 20% zwiększenie AUC oraz średnio 44% zwiększenie C_{max}. T_{max} uległ opóźnieniu o 3.0 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania zdarzeń niepożądanych).
Ogólna ekspozycja na ropinirol jest porównywalna dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

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

Metabolizm
Ropinirol metabolizowany jest głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, 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 układowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin.
W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnej 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 od 30% do 55%, a AUC od 40% do 70%.

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 w tej grupie 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

Toksyczny wpływ na rozrodczość
W badaniach płodności u samic szczurów zaobserwowano wpływ na implantację, ze względu na działanie ropinirolu zmniejszające stężenie prolaktyny. Należy zauważyć, że prolaktyna nie jest niezbędna do implantacji 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 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 masy ciała na 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 był rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hiperprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko gatunkowo swoiste i nie stanowią niebezpieczeństwa w przypadku klinicznego zastosowania ropinirolu.

Bezpieczeństwo stosowania
Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC50 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:
Amoniowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Hypromeloza (E464)
Sodu laurylosiarczan
Kopowidon
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki 2mg:
Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki 4 mg:
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza (E464)
Makrogol 400
Indygotyna, lak (E132)
Żółcień pomarańczowa, lak (E110)

Otoczka tabletki 8 mg:
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza (E464)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Butelki z HDPE: ważność po otwarciu wynosi 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ropodrin jest pakowany blistry z PVC/PCTFE/Aluminium oraz butelki z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym oraz środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań
Tabletki 2mg, 4 mg, 8 mg
Blistry: 7, 14, 21, 28, 30, 42, 56, 84, 420 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
Butelka: 21, 28, 30, 42, 56, 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7.PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapeszt,
Węgry

8.NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg: Pozwolenie nr 19942
4 mg: Pozwolenie nr 19944
8 mg: Pozwolenie nr 19945

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

30.03.2012/14.09.2016

10.DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.05.2026