CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu o mocy 2 mg zawiera 64.97 mg laktozy.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu o mocy 4 mg zawiera 59.12 mg laktozy.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu o mocy 8 mg zawiera 55.88 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

2 mg: różowa, marmurkowa, owalna tabletka o wymiarach 16x8,2 mm z oznakowaniem „2x” wytłoczonym po jednej stronie;
4 mg: brązowa, marmurkowa, owalna tabletka o wymiarach 16x8,2 mm z oznakowaniem „4x” wytłoczonym po jednej stronie;
8 mg: ciemnoróżowa, marmurkowa, owalna tabletka o wymiarach 16x8,2 mm z oznakowaniem „8x” wytłoczonym po jednej stronie;

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli
Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki, zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Produkt leczniczy Nironovo SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinien być przyjmowany raz na dobę, o tej samej porze dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

Nironovo SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, kruszyć ani dzielić.

Rozpoczynanie leczenia
Początkowa dawka ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; począwszy od drugiego tygodnia terapii dawkę leku 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 terapię ropinirolem od dawki 2 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, u których wystąpią uciążliwe działania niepożądane, których nie są w stanie znieść, mogą odnieść korzyść ze zmiany terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w mniejszej dawce dobowej, podzielonej na trzy równe dawki.

Schemat leczenia
Leczenie należy kontynuować, stosując najmniejszą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu umożliwiającą kontrolę objawów klinicznych.

Jeśli dawka dobowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 4 mg raz na dobę nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów klinicznych, 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 dobowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 8 mg raz na dobę nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów klinicznych, wówczas można zwiększać dawkę o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dobowa dawka 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 zaleconej dawki, poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeśli leczenie zostanie przerwana na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ze stopniowym zwiększaniem dawki leku aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej (patrz powyżej).

Stosowanie Nironovo SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą może umożliwić stopniowe zmniejszenie dawki lewodopy, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie. W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących równocześnie ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu udało się stopniowo zmniejszyć dawkę lewodopy o około 30%.

W zaawansowanej chorobie Parkinsona w leczeniu skojarzonym z lewodopą, na początku zwiększania dawki ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy.
W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zmiany leczenia innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, przed wprowadzeniem ropinirolu należy ściśle przestrzegać 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 leku przez okres jednego tygodnia.

Zmiana leczenia z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu
Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wylicza się w oparciu o całkowitą dobową dawkę ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, którą pacjent przyjmował dotychczas. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów stosujących uprzednio ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu:

Zmiana z terapii z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Ropinirol w postaci tabletek 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 zmianie terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu całkowita dawka dobowa może być dostosowana, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie (patrz powyżej „Rozpoczynanie leczenia” oraz „Schemat leczenia”).

Dzieci i młodzież
Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku 65 lat i starszych klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Mimo, że dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawka ropinirolu powinna być dobrana indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 mL/min) nie obserwowano zmiany w klirensie ropinirolu, co wskazuje, że nie ma potrzeby specjalnego dobierania dawki w tej grupie pacjentów.

Badania dotyczące stosowania ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (u pacjentów 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 powinno być oparte na tolerancji i skuteczności. Zalecana dawka maksymalna ropinirolu wynosi 18 mg/dobę u pacjentów regularnie hemodializowanych. 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.

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) bez regularnych hemodializ.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu. Odnotowywano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek sygnałów ostrzegawczych. Pacjentów należy uprzedzić o takiej możliwości i zalecić zachowanie szczególnej ostrożności przy prowadzeniu pojazdów mechanicznych lub obsługiwaniu urządzeń w ruchu podczas terapii ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwania urządzeń w ruchu. 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
Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym Nironovo SR mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, zachowania agresywne, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny
W przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego, informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny. Dlatego też zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Tabletki Nironovo SR opracowane zostały w taki sposób, aby lek był uwalniany przez 24 godziny. W przypadku bardzo szybkiego przejścia przez układ pokarmowy może istnieć ryzyko niecałkowitego uwolnienia leku a jego pozostałości mogą znaleźć się w kale.

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

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.

Ten produkt leczniczy zawiera również laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, 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 produktów leczniczych.

Leki neuroleptyczne oraz inne działające ośrodkowo leki z grupy antagonistów dopaminy, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszyć skuteczność ropinirolu, w związku z czym należy unikać stosowania tych leków 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, podawanych 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, podawanych 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, stąd jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może być konieczne dostosowanie dawki.

U pacjentów otrzymujących ropinirol w skojarzeniu z antagonistami witaminy K, zgłaszano przypadki nieprawidłowego czasu protrombinowego. Uzasadnione jest ściślejsze monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i wartości czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
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 zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży, chyba, że oczekiwane korzyści dla kobiety przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią
Wykazano, że ropinirol lub jego pochodne przenikają do mleka karmiących samic szczurów. Nie wiadomo, czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ropinirol nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią, gdyż może hamować laktację.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. W badaniach dotyczących wpływu na płodność samic szczurów obserwowano wpływ na implantację zarodka, natomiast nie zaobserwowano wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje 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 urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn) do czasu ustąpienia tego rodzaju dolegliwości (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.

Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), 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, tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach do 24 mg/dobę, i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu.

	Monoterapia	**Leczenie skojarzone**
Zaburzenia układu immunologicznego		
Częstość 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	
Częstość nieznana	Zaburzenia kontroli impulsów: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, agresja, kompulsyjne wydawanie pieniędzy	

	lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym lekiem Nironovo SR (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”),	
	agresja*	
	zespół dysregulacji dopaminergicznej	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	senność	senność**
	omdlenia	dyskinezy***
Często	zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe zasypianie	
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, ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Częstość nieznana	reakcje wątrobowe, głownie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Częstość nieznana	spontaniczna erekcja	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Często	obrzęki obwodowe	
	obrzęk nóg	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból. *****	

* Agresja była związana z reakcjami psychotycznymi jak również z objawami kompulsywnymi.
** Senność zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych z zastosowaniem postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym i często w badaniach klinicznych z zastosowaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym.
*** U pacjentów z zaawansowaną choroba Parkinsona, na początku zwiększania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).
**** Nudności zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych z zastosowaniem postaci o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym i często w badaniach klinicznych z zastosowaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym.
***** 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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: agoniści dopaminy, kod ATC: N04B C04

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 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 istotną 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 C_{max} 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 lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7 l/kg).

Metabolizm
Ropinirol metabolizowany jest głownie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalane są głownie 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 po podaniu pojedynczym, 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).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na rozrodczość
W badaniach dotyczących wpływu na płodność samic szczurów obserwowano wpływ na implantację spowodowany zmniejszeniem stężenia prolaktyny przez ropinirol. Należy odnotować, że prolaktyna nie ma kluczowego znaczenia w procesie implantacji zarodka u ludzi.

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg/dobę (w przybliżeniu dwukrotność AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg/dobę (w przybliżeniu trzykrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu pięciokrotna wartość AUC podczas stosowania dawki u ludzi). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu czterokrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) ani wpływu na rozwój u królików podczas stosowania dawki 20 mg/kg masy ciała (w przybliżeniu 9,5-krotna wartość C_{max} podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi). Jednak ropinirol w dawce 10 mg/kg masy ciała (w przybliżeniu 4,8-krotna wartość C_{max} podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) podawany królikom jednocześnie z lewodopą powodował wzrost częstości występowania i poważniejsze malformacje palców, w porównaniu ze stosowaniem samej lewodopy.

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 specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Maltodekstryna
Laktoza jednowodna
Olej rycynowy uwodorniony
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Nironovo SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, mieszanina barwiąca:
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Laktoza jednowodna

Nironovo SR, 4 mg i 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, mieszanina barwiąca:
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Nironovo SR, 2 mg dostępny jest w opakowaniu zawierającym 21 lub 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Produkt leczniczy Nironovo SR, 4 mg i 8 mg dostępny jest w opakowaniu zawierającym 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20297; 20298; 20299

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2012 r. / 09.02.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.06.2026