

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropinirole SaneXcel, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ropinirole SaneXcel, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ropinirole SaneXcel, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg zawiera 1,71 mg laktozy, co odpowiada 1,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg zawiera 0,8100 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $6,8 \pm 0,1$ mm i grubości $5,5 \pm 0,2$ mm.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg: jasnobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm i grubości $5,3 \pm 0,2$ mm.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg: czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm i grubości $5,2 \pm 0,2$ 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 i pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki, zależnie od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego.

Rozpoczynanie leczenia

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

Schemat leczenia

Pacjenci powinni utrzymać stosowanie najmniejszej dawki ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, która umożliwia kontrolę objawów klinicznych.

Jeśli dawka dobową 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 dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 8 mg raz na dobę nadal 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 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.

Stosowanie produktu leczniczego Ropinirole SaneXcel 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 stopniowo zmniejszono dawkę lewodopy o około 30%. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w leczeniu skojarzonym z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu leczniczego Ropinirole SaneXcel 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 przestrzegać zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawienia produktu leczniczego.

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 leczenie ropinirolem w

postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można dokonać u pacjentów z dnia na dzień.

Dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wylicza się na podstawie całkowitej dobowej dawki ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, którą pacjent otrzymywał dotychczas. Zalecane dawki ropinirolu, stosowane przy zmianie z tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu przedstawiono w tabeli poniżej. Jeżeli pacjenci przyjmują inną całkowitą dawkę dobową ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu niż te zwykle przepisywane dawki, jak pokazano w tabeli, należy zmienić dawkę na najbliższą dostępną dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, jak podano w tabeli:

Ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu Całkowita dawka dobową (mg)	Ropinirol w postaci tabletek 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 produkt leczniczy Ropinirole SaneXcel w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dawkę dobową można dostosować w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie (patrz powyżej „Rozpoczynanie leczenia” oraz „Schemat leczenia”).

Przerwanie lub odstawienie produktu leczniczego

Jeśli leczenie zostanie przerwane na jeden dzień lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia poprzez dostosowanie dawki tabletek ropinirolu o natychmiastowym uwalnianiu.

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia ropinirole, należy to zrobić stopniowo, zmniejszając dawkę dobową w okresie jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 mL/minutę) 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 produktu leczniczego Ropinirole SaneXcel 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/minutę) bez regularnych hemodializ nie było badane.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie zostało zbadane. Podawanie ropinirolu takim pacjentom nie jest zalecane.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ropinirole SaneXcel, tabletki 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 o około 15%. Mimo, że dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawka ropinirolu powinna być dostosowywana indywidualnie, z uważnym monitorowaniem tolerancji leku, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Ropinirole SaneXcel tabletki o przedłużonym uwalnianiu, należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia.

Produkt leczniczy Ropinirole SaneXcel tabletki o przedłużonym uwalnianiu, muszą być połykane w całości i nie wolno ich żuć, kruszyć ani dzielić.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować razem z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia (patrz punkt 5.2).

U niektórych osób posiłek o dużej zawartości tłuszczu może podwoić wartość AUC i C_{max} (patrz punkt 5.2).

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/minutę) bez regularnych hemodializ.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i epizody nagłego zasypiania

Stosowanie ropinirolu wiązało się z sennością oraz występowaniem nagłych napadów snu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Zgłaszano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek objawów ostrzegawczych (patrz punkt 4.8). Pacjenci muszą zostać o tym poinformowani, oraz należy zalecić im zachowanie szczególnej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi, lub z takimi zaburzeniami w wywiadzie, nie powinni być leczeni agonistami dopaminy, chyba że potencjalne korzyści przeważają ryzyko.

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy regularnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Pacjentów oraz ich opiekunów należy uświadomić, że objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologiczny hazard, zwiększone libido, hiperseksualność, niepohamowana chęć wydawania pieniędzy i robienia zakupów, napadowe lub kompulsyjne objadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Mania

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem rozwoju manii. Należy poinformować pacjentów i opiekunów, że objawy manii mogą wystąpić z lub bez objawów zaburzeń kontroli impulsów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ropinirole SaneXcel, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. W razie wystąpienia tych objawów, należy rozważyć zmniejszenie dawki i (lub) stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Po nagłym przerwaniu leczenia dopaminergicznego zgłaszano objawy wskazujące na wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dlatego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2).

Przyspieszony pasaż żołądkowo-jelitowy

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Ropinirole SaneXcel są przeznaczone do stopniowego uwalniania leku przez okres 24 godzin. Jeśli wystąpi przyspieszony pasaż żołądkowo-jelitowy, może zaistnieć ryzyko niecałkowitego uwolnienia leku i jego pozostałości w stolcu.

Niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych) zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia, w związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia.

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

Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu, notowano zespół DAWS (patrz punkt 4.8). Aby przerwać leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane świadczą o tym, że u pacjentów z zaburzeniami kontroli impulsów i u otrzymujących duże dawki dobowe i (lub) duże łączne dawki agonistów dopaminy może występować większe ryzyko wystąpienia zespołu DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, lęk, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból oraz brak reakcji na lewodopę. 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 pacjentów o możliwości wystąpienia omamów.

Substancje pomocnicze

Ropinirole SaneXcel, 2 mg

Produkt leczniczy Ropinirole SaneXcel zawiera laktozę. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub

zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ropinirole SaneXcel, 4 mg

Produkt leczniczy Ropinirole SaneXcel zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Dotyczy wszystkich mocy

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperydinem, które mogłyby spowodować konieczność dostosowania dawki któregoś z wymienionych produktów leczniczych.

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

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 [z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg, trzy razy na dobę] wykazało, że cyprofloksacyna zwiększa 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 [z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg, trzy razy na dobę] a teofiliną, substratem CYP1A2, nie wykazały zmiany właściwości farmakokinetycznych ani ropinirolu, ani teofiliny.

Palenie tytoniu jest znanym czynnikiem indukującym metabolizm CYP1A2, dlatego jeśli pacjenci przestaną lub rozpoczną palenie podczas leczenia ropinirolem, może być konieczne dostosowanie dawki.

U pacjentów otrzymujących ropinirol w skojarzeniu z antagonistami witaminy K, zgłaszano przypadki nieprawidłowego znormalizowanego czasu protrombinowego (ang. international normalized ratio, INR). Uzasadnione jest wzmożone monitorowanie kliniczne i biologiczne (INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania 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 okresie ciąży, chyba, że potencjalne korzyści dla pacjentki 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 ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ropinirol nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią, ponieważ może hamować laktację.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. W badaniach płodności samic u szczurów zaobserwowano wpływ na implantację, ale nie obserwowano wpływu na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszone działania niepożądane wymieniono poniżej i pogrupowano według układów i narządów 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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.

Następujące działania niepożądane zgłaszano u pacjentów z chorobą Parkinsona w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach do 24 mg/dobę, i (lub) po wprowadzeniu ropinirolu do obrotu:

	<u>Monoterapia</u>	<u>Leczenie skojarzone</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	Omamy	
		Splątanie

Niezbyt często	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.	
Częstość nieznana	Zaburzenia kontroli impulsów: skłonność do patologicznego hazardu, zwiększenie libido, nadmierna aktywność seksualna, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe lub kompulsyjne objadanie się, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem (patrz punkt 4.4).	
	Mania (patrz punkt 4.4)	
	Agresja*	
	Zespół rozregulowania dopaminy	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Senność	Senność**
	Omdlenie	Dyskineza***
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe zasypianie	
Niezbyt często	Nadmierna senność w czasie dnia	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Często		Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze	
<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	Obrzęk obwodowy	
	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 objawami kompulsywnymi.

** Senność zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.

*** U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w początkowym okresie ustalania 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 dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.

***** Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 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 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: N04BC04.

Mechanizm działania

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminy 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 hamując wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna

Trwające 36 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, 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 (non-inferior) niż ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na etapie pierwszorzędowego punktu końcowego, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona” (ang. unified parkinson’s disease rating scale, UPDRS motor scale) (ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności (non-inferiority) 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, z podwójnie ślepą próbą, 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 znamienne wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, 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 ważne, 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 powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy. Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.

Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg/dobę. Nie można wykluczyć ryzyka wydłużenia odstępu QT, ponieważ nie zostały przeprowadzone szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg/dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36 - 57%). Po podaniu doustnym stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu rośnie 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 jako zwiększenie AUC średnio o 20% oraz zwiększenie C_{max} średnio o 44%. T_{max} uległ opóźnieniu o 3,0 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania działań niepożądanych).

Ogólnoustrojowa 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 ma dużą objętość dystrybucji (około 7 L/kg masy ciała).

Metabolizm

Ropinirol metabolizowany jest głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalone są głównie z moczem. W badaniach na zwierzętach główny metabolit ropinirolu wykazuje, co

najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirole.

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnego narażenia ($C_{\max}$ i AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększenia dawki. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano znaczną 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 obserwowano zmiany farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodnymi do umiarkowanych 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 był zmniejszony odpowiednio o około 80% i 60%. Dlatego w tej grupie pacjentów z chorobą Parkinsona zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 18 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Ciaża

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na rozrodczość

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

Podawanie ropinirolu ciężarnym szczurom w dawkach toksycznych dla samic 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 (ang. maximum recommended human dose, MRHD)), zwiększenie częstości 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 masy ciała (9,5-krotność średniego $C_{\max}$ u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg masy ciała (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 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 gruczołak 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 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:

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Hypromeloza

Sodu laurylosiarczan (E 487)

Kopowidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki, 2 mg:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Triacetyna

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka tabletki, 4 mg:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Indygotyna (E 132)

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Otoczka tabletki, 8 mg:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek żółty (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 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ropinirole SaneXcel są dostępne w białych, nieprzezroczystych blistrach z folii PVC/PCTFE/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

7, 21, 28, 30, 42, 84, 90, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg, pozwolenie nr:

4 mg, pozwolenie nr:

8 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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