

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aropilo, 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 0,5 mg ropinirolu (*Ropinirolum*) w postaci ropinirolu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 103 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Aropilo 0,5 mg tabletki powlekane są okrągłe, w kolorze żółtym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

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

Objawowe leczenie umiarkowanego do ciężkiego idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

W celu podania dawki, której nie da się podać za pomocą niniejszej mocy, należy zastosować inne dostępne moce tego produktu leczniczego.

Leczenie choroby Parkinsona:

Ropinirol powinien być stosowany trzy razy na dobę.

Rozpoczynanie leczenia

Stosowanie leku należy rozpocząć od dawki 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwszy tydzień leczenia. Następnie dawkę ropinirolu można zwiększać o 0,25 mg trzy razy na dobę, zgodnie z następującym schematem:

Tabela 1. Zalecane zwiększanie dawki w chorobie Parkinsona

	Tydzień			
	1	2	3	4
Pojedyncza dawka ropinirolu (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Całkowita dawka dobową ropinirolu (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Schemat leczenia

Po początkowym okresie dostosowywania dawki, można dalej zwiększać dawki o 0,5 do 1 mg ropinirolu trzy razy na dobę (1,5 do 3 mg/dobę).

Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawek ropinirolu w zakresie między 3 a 9 mg/dobę. Jeśli nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów w rezultacie wstępnego zwiększania dawki (patrz Tabela 1.), dawka ropinirolu może być zwiększona aż do 24 mg/dobę.

Stosowanie dawek ropinirolu powyżej 24 mg/dobę nie było badane.

Jeżeli leczenie zostanie przerwane na 1 dobę lub dłużej, przy ponownym rozpoczęciu leczenia należy wziąć pod uwagę powolne zwiększanie dawki (patrz powyżej).

Podczas leczenia skojarzonego z L-dopą, dawka L-dopy może być stopniowo zmniejszana w zależności od odpowiedzi klinicznej. W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 20% u pacjentów, którym podawano ropinirol w leczeniu skojarzonym. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, stosujących ropinirol w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zmiany leczenia z innego leku z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, należy przed wprowadzeniem ropinirolu zastosować się do zaleceń producenta dotyczących sposobu odstawiania ropinirolu.

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

Leczenie zespołu niespokojnych nóg:

Ropinirol należy przyjmować bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek, jednakże dawka może być przyjęta do 3 godzin przed zaśnięciem.

Rozpoczęcie leczenia (tydzień 1)

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

Kontynuacja leczenia (tydzień 2 i następne)

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

Dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na dobę w drugim tygodniu. Następnie w ciągu kolejnych dwóch tygodni dawkę można zwiększać o 0,5 mg na tydzień aż do dawki 2 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów w celu osiągnięcia optymalnej poprawy dawkę można stopniowo zwiększać aż do dawki maksymalnej 4 mg jeden raz na dobę.

W badaniach klinicznych dawka ropinirolu była zwiększana o 0,5 mg każdego tygodnia do 3 mg jeden raz na dobę, a następnie o 1 mg do maksymalnej zalecanej dawki 4 mg jeden raz na dobę, zgodnie ze schematem zawartym w Tabeli 2.

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

Tabela 2. Zalecane zwiększanie dawki w leczeniu zespołu niespokojnych nóg

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

* W celu osiągnięcia optymalnej poprawy u niektórych pacjentów.

Nie wykazano skuteczności leczenia ropinirolem dłużej niż 12 tygodni (patrz punkt 5.1). Reakcję pacjenta należy ocenić po 12 tygodniach leczenia i ponownie rozważyć potrzebę kontynuacji leczenia. Jeśli leczenie zostanie przerwane na dłużej niż kilka dni, należy je rozpocząć ponownie w oparciu o schemat dostosowywania dawki przedstawiony powyżej.

W przypadku zmiany leczenia z innego agonisty dopaminy na ropinirol, przed rozpoczęciem stosowania ropinirolu należy postępować zgodnie z wytycznymi producenta, dotyczącymi przerwania leczenia.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, konieczne jest stopniowe przerywanie leczenia ropinirolem poprzez zmniejszanie liczby dawek dobowych w ciągu jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

Oba wskazania:

Niewydolność nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej 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 nad wykorzystaniem ropinirolu u pacjentów w krańcowym stadium niewydolności nerek (u pacjentów poddawanych hemodializie) wykazały, że wymagane jest dostosowanie dawki u tych pacjentów. Dawkę należy dostosowywać w następujący sposób: początkowa dawka ropinirolu powinna wynosić 0,25 mg trzy razy na dobę (Choroba Parkinsona) i 0,25 mg raz na dobę (zespół niespokojnych nóg). Dalsze zwiększanie dawki powinno być oparte na skuteczności podanej dawki oraz tolerancji na lek. Maksymalna zalecana dawka ropinirolu wynosi 18 mg na dobę (Choroba Parkinsona) i 3 mg na dobę (zespół niespokojnych nóg) u pacjentów poddawanych regularnej hemodializie. Podanie dodatkowej dawki po przeprowadzeniu hemodializy nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Nie badano zastosowania ropinirolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek niepoddawanych regularnej hemodializie (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Pomimo, że nie ma potrzeby dostosowywania dawek leku w tej grupie pacjentów, dawka ropinirolu powinna być zwiększana indywidualnie do uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego. Jednocześnie należy uważnie monitorować tolerancję leku.

Dzieci i młodzież

Ropinirol nie jest zalecany u dzieci poniżej 18. roku życia z powodu braku badań dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Sposób podawania

Ropinirol należy przyjmować doustnie, najlepiej w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji leku w przewodzie pokarmowym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) u pacjentów niepoddawanych regularnej hemodializie.

Niewydolność 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 (patrz punkt 4.8), jednakże w przypadku zespołu niespokojnych nóg zjawisko to występuje bardzo rzadko. Wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych, było zgłaszane niezbyt często. Pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach. W trakcie leczenia ropinirolem pacjentom należy doradzać ostrożność podczas kierowania pojazdami mechanicznymi lub podczas obsługi maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługi maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii. Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi powinni być leczeni agonistami dopaminy tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych antagonistami dopaminy, w tym ropinirolem mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualizm, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się. Jeżeli wystąpią takie objawy należy rozważyć zmniejszenie dawki leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

W przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego odnotowywano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny. Dlatego też zaleca się aby produkt odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.2).

Ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia, u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (zwłaszcza z niewydolnością wieńcową).

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 ustępują 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. Ropinirol należy ostrożnie podawać pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Działania niepożądane powinny być ściśle monitorowane.

Paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg opisywane jako augmentacja (wcześniejszy początek wystąpienia objawów, zwiększona intensywność lub rozprzestrzenienie się

objawów na niedotknięte nimi wcześniej kończy) lub efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem (przesunięcie objawów na godziny wczesnoporanne) opisywane było w trakcie leczenia ropinirolem. Jeśli wystąpi pogorszenie, należy ocenić zasadność leczenia ropinirolem i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznej pomiędzy ropinirolem i L-dopą lub domperydonem, powodujących konieczność dostosowania dawek tych leków. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem a domperidonem (produktem leczniczym stosowanym w leczeniu nudności i wymiotów), które wymagałyby dostosowania dawki któregokolwiek z produktów leczniczych. Domperidon hamuje obwodowe działanie dopaminergiczne ropinirolu i nie przenika przez barierę krew-mózg. Dlatego może mieć zastosowanie jako środek przeciwwymiotny u pacjentów leczonych ośrodkowo działającymi agonistami dopaminy.

Leki neuroleptyczne i inne środki z grupy antagonistów dopaminy działających ośrodkowo, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność ropinirolu i dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i ropinirolu.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 1A2 cytochromu P450. Badania farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w dawce 2 mg trzy razy na dobę) przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne skorygowanie jego dawki, w przypadku dołączenia lub odstawienia leków hamujących CYP 1A2, np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP 1A2, przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny. Z tego powodu nie jest spodziewane, by ropinirol wpływał na metabolizm innych leków metabolizowanych przez CYP1A2.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, ropinirol ma niewielki potencjał hamowania cytochromu P450 w dawkach terapeutycznych. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby ropinirol wpływał na farmakokinetykę innych produktów leczniczych poprzez mechanizm cytochromu P450.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększone stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których stosowana jest hormonalna terapia zastępcza (HTZ), leczenie ropinirolem może być rozpoczęte zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jeżeli HTZ jest przerywana lub rozpoczynana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.

Palenie tytoniu indukuje metabolizm z udziałem CYP 1A2, dlatego jeśli pacjent podczas leczenia ropinirolem przerwał lub rozpoczął palenie tytoniu, może być wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K oraz ropinirol zgłaszano przypadki zaburzonych wyników badania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR). Zwiększony nadzór kliniczny i biologiczny (INR) jest uzasadniony.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Wykazano, że pochodne ropinirolu przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Ropinirol nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią, ponieważ może hamować laktację.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występują omamy, senność i (lub) nagle 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 zranienia lub śmierci (np. obsługa maszyn), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Rozrózono 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W ramach każdej grupy określonej wg częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w porządku począwszy od najcięższych do najlżejszych.

W leczeniu choroby Parkinsona

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd).	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	Omamy.	
		Uczucie splątania.
Niezbyt często	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.	

Nieznana	Agresja*.	
	Zespół dysregulacji dopaminergicznej.	
	Zaburzenia kontroli impulsów U pacjentów leczonych antagonistami dopaminy, w tym ropinirolem może wystąpić: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualizm, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Senność.	
	Omdlenie.	Dyskineza. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego).	
Niezbyt często	Nagły napad snu, wzmożone uczucie senności w ciągu dnia. Stosowanie ropinirolu jest związane z występowaniem senności i niezbyt często z wzmożoną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu.	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie. Niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie rzadko jest ciężkie.	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		
Niezbyt często	Czkawka.	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często.	Nudności.	
Często	Zgaga.	
	Wymioty.	
	Ból brzucha.	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Nieznana	Reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Nieznana	Spontaniczna erekcja.	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania</i>		
Często	Obrzęk nóg.	

Częstość nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból.
-------------------	---

*Agresja jest związana z reakcjami psychotycznymi, jak również objawami kompulsywnymi.

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.).

W leczeniu zespołu niespokojnych nóg

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

Poniżej podsumowano zgłaszane działania niepożądane ropinirolu w 12-tygodniowym badaniu klinicznym z $\geq 1,0\%$ udziałem placebo oraz działania niepożądane zgłaszane niezbyt często, lecz związane ze stosowaniem ropinirolu. Niniejsze działania niepożądane były zgłaszane w 12-tygodniowym badaniu klinicznym zespołu niespokojnych nóg (ropinirol n=309, placebo n=307).

<u>Zaburzenia psychiczne</u>	
<u>Często</u>	<u>Nerwowość.</u>
<u>Niezbyt często</u>	<u>Stan splątania.</u>
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
<u>Często</u>	<u>Omdlenia.</u>
	<u>Senność.</u>
	<u>Zawroty głowy.</u>
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
<u>Niezbyt często</u>	<u>Niedociśnienie ortostatyczne.</u>
	<u>Niedociśnienie.</u>
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
<u>Bardzo często</u>	<u>Wymioty.</u>
	<u>Mdłości.</u>
<u>Często</u>	<u>Ból brzucha.</u>
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	
<u>Często</u>	<u>Zmęczenie.</u>

Działania niepożądane zgłaszane w innych badaniach klinicznych zespołu niespokojnych nóg

<u>Zaburzenia psychiczne</u>

Często	Omamy.
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Wcześniejszy początek wystąpienia objawów (augmentacja) i przesunięcie objawów na godziny wczesnoporanne (poranne objawy „z odbicia”) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu ropinirolu do obrotu

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często	Czkawka.
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Nieznana	Spontaniczna erekcja.

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią znaczące działania niepożądane należy rozważyć zmniejszenie dawki. Po zmniejszeniu się nasilenia objawów działań niepożądanych należy rozważyć ponowne stopniowe zwiększanie dawki. W razie potrzeby można zastosować leki przeciwwymiotne, takie jak domperidon, które nie są ośrodkowo aktywnymi antagonistami dopaminy.

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 są na ogół związane z działaniem dopaminergicznym ropinirolu. Objawy te mogą być osłabione poprzez odpowiednie zastosowanie antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy.

Kod ATC: N04BC04.

Mechanizm działania

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowie. Ropinirol zmniejsza niedobór dopaminy, który jest charakterystyczny dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzanie receptorów dopaminowych w prążkowie. Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Badanie wpływu ropinirolu na repolaryzację serca

Szczegółowe badania odstępu QT przeprowadzone u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, którzy otrzymywali ropinirol 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 z placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wyniosła 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.

Skuteczność kliniczna w leczeniu zespołu niespokojnych nóg

Ropinirol można przepisywać wyłącznie pacjentom z umiarkowanym do ciężkiego idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg. Zespół niespokojnych nóg w stopniu umiarkowanym do ciężkiego występuje typowo u pacjentów z powodu bezsenności lub też ciężkich dolegliwości kończyn.

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

U pacjentów z zespołem niespokojnych nóg przeprowadzono 12-tygodniowe kontrolowane placebo badanie polisomnograficzne oceniające wpływ leczenia ropinirolem na okresowe ruchy nóg podczas snu. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupą leczoną ropinirolem i placebo między początkową oceną okresowych ruchów nóg podczas snu i oceną w 12. tygodniu badania.

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

Skuteczność długoterminową oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym trwającym 26 tygodni. Ogólne wyniki były trudne do zinterpretowania ze względu na istotną interakcję ośrodka leczenia i wysoki odsetek brakujących danych. Nie można było wykazać utrzymania skuteczności po 26 tygodniach w porównaniu z placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36-57%). Po podaniu doustnym ropinirol w postaci tabletek jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie po średnim czasie około 1,5 godziny po podaniu. Wysokotłuszczowy posiłek powoduje zmniejszenie szybkości wchłaniania ropinirolu, wykazane przez zmniejszenie środkowej wartości T_{max} o 2,6 godziny oraz zmniejszenie średnio o 25% wartości C_{max} .

Dystrybucja

W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (średnia wartość 7 l/kg). Wiązanie ropinirolu z białkami osocza jest małe (10-40%).

Metabolizm

Ropinirol jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1 A2 cytochromu P450, a metabolity ropinirolu wydalane są głównie z moczem. W badaniach na zwierzętach główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działania dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona

Ropinirol jest usuwany z krążenia dużego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. Zwiększenie ogólnej ekspozycji (C_{max} oraz AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększenia dawki w zakresie terapeutycznym. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg

Ropinirol jest usuwany z krążenia dużego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Liniowość/nieliniowość

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg

Ogólna farmakokinetyka ropinirolu jest liniowa (C_{max} i AUC) w zakresie terapeutycznym od 0,25 mg do 4 mg po podaniu pojedynczej dawki i po podaniu wielokrotnym.

Cechy populacyjne

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg

Klirens ropinirolu po podaniu doustnym jest zmniejszony o około 15% u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) w porównaniu z pacjentami młodszymi. U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Niewydolność nerek

U pacjentów z chorobą Parkinsona i niewydolnością nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, nie zaobserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu. U pacjentów w końcowej fazie niewydolności nerek i poddawanych regularnym hemodializom, usuwanie ropinirolu z organizmu po doustnym podaniu jest zmniejszone o około 30%. Usuwanie metabolitów SKF-104557 i SKF-89124 po doustnym podaniu ropinirolu jest także zmniejszone o odpowiednio około 80% i 60%. Dlatego maksymalna zalecana dawka jest ograniczona do 18 mg na dobę u pacjentów z niewydolnością nerek i chorobą Parkinsona i 3 mg na dobę u tych pacjentów z zespołem niespokojnych nóg (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg

Ograniczone wyniki badań dotyczących farmakokinetyki uzyskane w populacji młodzieży (12-17 lat, n=9) wykazały, że po podawaniu pacjentom pojedynczych dawek wynoszących 0,125 mg i 0,25 mg efekt był podobny do tego zaobserwowanego u dorosłych (patrz punkt 4.2).

Ciąża

Przewiduje się, że fizjologiczne zmiany w ciąży (w tym zmniejszona aktywność CYP1A2) będą stopniowo prowadzić do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji matki na ropinirol (patrz także punkt 4.6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność reprodukcyjna

W badaniach płodności u samic szczurów obserwowano wpływ na implantację ze względu na działanie ropinirolu zmniejszające stężenie prolaktyny. Należy zauważyć, że prolaktyna nie jest niezbędna do implantacji u ludzi.

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona

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.

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg

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

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego działania farmakologicznego: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie akcji serca, opadanie powieki 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 związane ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

Nie obserwowano genotoksyczności w zwykłym szeregu badań *in vitro* i *in vivo*.

Rakotwórczość

W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach, z zastosowaniem

ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg masy ciała na dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga i gruczołak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona

Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC₅₀ jest pięciokrotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg na dobę), patrz punkt 5.1.

Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg

Badania *in vitro* wykazały, że ropinirol hamuje prądy, w których pośredniczy hERG. Wartość IC₅₀ jest co najmniej 30-krotnie większa niż oczekiwane maksymalne stężenie w osoczu u pacjentów leczonych największą zalecaną dawką (4 mg / dobę) (patrz punkt 5.1).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry 03B32439 żółty:
Indygotyna (E132), lak
Hypromeloza
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister z folii PVC/PCTFE/PVC/Aluminium – 30 miesięcy
Pojemnik z HDPE; zakrętka z LDPE – 3 lata
Pojemnik z HDPE; zakrętka z LDPE z pochłaniaczem wilgoci – 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PCTFE/PVC/Aluminium

Opakowania po 2, 12, 21, 28, 84, 126, 210 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE 50 ml; zakrętka z LDPE (wewnętrzna część)

84 tabletki powlekane

Pojemnik z HDPE 50 ml; zakrętka z LDPE z pochłaniaczem wilgoci (wewnętrzna część)

84 tabletki powlekane

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

tel. +48 22 679 51 35

fax +48 22 678 92 87

e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15912

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

03.09.2009/01.07.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.06.2023