

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aropilo, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 100 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Aropilo 5 mg tabletki powlekane są okrągłe, w kolorze jasnoniebieskim.

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”).

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.

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 dobowo 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 zmniejszano 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).

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. Dalsze zwiększanie dawki powinno być oparte na skuteczności podanej dawki oraz tolerancji na lek. Maksymalna zalecana dawka ropinirolu wynosi 18 mg na dobę 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

Aropilol 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. 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.

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

domperidonem, powodujących konieczność dostosowania dawek tych leków.

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 leków i ropinirolu.

U pacjentów leczonych hormonalną terapią zastępczą (HTZ) obserwowano zwiększone stężenie ropinirolu w osoczu. U pacjentów otrzymujących HTZ leczenie ropinirolem można rozpocząć zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże może być konieczne dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od odpowiedzi klinicznej, jeśli HTZ zostanie przerwana lub wprowadzona w trakcie leczenia ropinirolem

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.

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). Wzmógłony 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) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymywania się od prowadzenia pojazdów mechanicznych lub wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego 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. 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (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 najłżejszych.

	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.).

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.

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. Wysokołuszczowy 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

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

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

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.

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.

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.

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg masy ciała na dobę (średnie AUC u szczurów jest około 2-krotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka - (MRHD, ang. Maximum Recommended Human Dose)), zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg masy ciała na dobę (około 3 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (około 5 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (około 4 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) ani wpływu na organogenezę u królików podczas podawania samego ropinirolu w dawce 20 mg/kg (9,5-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg (4,8-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD) w połączeniu z doustnie podawaną L-dopą było związane z częstszym występowaniem i wyższym stopieniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy.

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego 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

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.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry 03B20462 niebieski:
Indygotyna (E132), lak
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)

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.
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

15915

**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