CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADARTREL 0,25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 0,25 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancja pomocnicza: 45,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Substancja(e) pomocnicza(e):
Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, pięciokątne, o ściętych krawędziach, oznaczone „SB” na jednej stronie i „4890” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ADARTREL jest wskazany do objawowego leczenia umiarkowanego do ciężkiego idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli

Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki, zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Ropinirol należy przyjmować bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek, jednakże dawka może być przyjęta do 3 godzin przed zaśnięciem. Ropinirol może być przyjmowany w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji leku w przewodzie pokarmowym.

Rozpoczynanie 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.

Dawka może być zwiększana do 1 mg raz na dobę w drugim tygodniu. Następnie w ciągu kolejnych dwóch tygodni dawka może być zwiększana o 0,5 mg na tydzień aż do dawki 2 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów w celu osiągnięcia optymalnej poprawy dawka może być stopniowo zwiększana 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 1.

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

Tabela 1 Zalecane zwiększanie dawki

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

Reakcja pacjenta na leczenie powinna być oceniona po 3 miesiącach terapii (patrz punkt 5.1). Należy wówczas ocenić stosowaną dawkę i rozważyć potrzebę kontynuacji leczenia. Jeśli leczenie zostanie przerwane na dłużej niż kilka dni, powinno być rozpoczynane ponownie w oparciu o schemat zwiększania dawki przedstawiony powyżej.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania preparatu ADARTREL u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Chociaż dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawkę ropinirolu należy w sposób indywidualny stopniowo zwiększać, uważnie obserwując tolerancję leku, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawek leku.

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci hemodializowani) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania: dawka początkowa produktu ADARTREL powinna wynosić 0,25 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka produktu ADARTREL u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 3 mg na dobę. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane. (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) nie poddawanych regularnym hemodializom nie było badane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników preparatu.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) u pacjentów, którzy nie są poddawani regularnym hemodializom.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować ropinirolu do leczenia poneuroleptycznej akatyzji, tazykinezji (spowodowany neuroleptykiem przymus chodzenia) lub wtórnego zespołu niespokojnych nóg (na przykład spowodowanego niewydolnością nerek, niedokrwistością z niedoboru żelaza lub ciążą).

Paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg opisywane jako augmentacja (wcześniejszy początek wystąpienia objawów, zwiększona intensywność lub rozprzestrzenienie się objawów na niedotknięte nimi wcześniej kończyny) lub efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem (przesunięciu 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).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z niezbyt częstym występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu (patrz punkt 4.8), jednakże u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg objawy te występowały bardzo rzadko. Mimo to pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach i w trakcie leczenia ropinirolem pacjentom należy doradzać ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi nie powinni być leczeni agonistami dopaminy, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard, patologiczna aktywność seksualna i zwiększone libido opisywane były u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, głownie z powodu choroby Parkinsona. Te zaburzenia były zgłaszane szczególnie u pacjentów leczonych dużymi dawkami i zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu podawania leku. W niektórych przypadkach w wywiadzie występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej występujące zachowania kompulsywne (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ropinirolu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Działania niepożądane leku powinny być ściśle monitorowane.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia należy zachować ostrożność podczas leczenia ropinirolem pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie niewydolność wieńcowa).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 1A2 cytochromu P450. Badania farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w dawce 2 mg trzy razy na dobę) wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko 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, 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 CYP 1A2.

W oparciu o dane z badań *in-vitro* ropinirol stosowany w dawkach terapeutycznych ma potencjalnie mały wpływ hamujący na cytochrom P450. Stąd ropinirol prawdopodobnie nie wpływa na farmakokinetykę innych leków poprzez działanie na cytochorm P450.

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 pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentek, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza, leczenie ropinirolem może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże, jeżeli hormonalna terapia zastępcza jest rozpoczynana lub przerywana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i domperydonem (lek stosowany w leczeniu nudności i wymiotów) powodujących konieczność dostosowania dawek któregokolwiek z leków. Domperydon przeciwdziała obwodowemu działaniu dopaminergicznemu ropinirolu i nie przenika przez barierę krew-mózg. Stąd jego wartość jako leku przeciwwymiotnego 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 leków i ropinirolu.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu podczas ciąży dopóki potencjalne korzyści dla pacjenta nie przeważą potencjalnego ryzyka dla płodu.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania 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 punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych została ustalona na podstawie różnicy między częstością u pacjentów przyjmujących ropinirol i pacjentów z grupy placebo, i określona w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do 1</1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w obrębie każdego zakresu częstości występowania przedstawiono według malejącej ciężkości.

<u>Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg</u>

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

Tabela 2 przedstawia listę działań niepożądanych ropinirolu zgłaszanych podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych z częstością ≥1,0% powyżej wskaźnika placebo lub zgłaszanych niezbyt często, ale znanych jako efekt działania ropinirolu.

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane podczas 12 tygodniowych badań klinicznych dotyczących zespołu niespokojnych nóg (ropinirol n=309, placebo n=307).

Zaburzenia psychiczne	
Często	nerwowość
Niezbyt często	splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	omdlenie, senność, zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności
Często	ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie

Tabela 3 Inne badania w zespole niespokojnych nóg

Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Augmentacja, efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem (patrz punkt 4.4.)

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią znaczące działania niepożądane, należy rozważyć zmniejszenie stosowanej dawki leku. Po zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych można ponownie stopniowo zwiększać dawkę. W razie potrzeby można zastosować leki przeciwwymiotne, takie jak domperydon, które nie są ośrodkowo aktywnymi antagonistami dopaminy.

Inne zastosowanie ropinirolu
Ropinirol jest także wskazany do leczenia choroby Parkinsona. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych ropinirolem w monoterapii i terapii skojarzonej w dawkach do 24 mg na dobę o częstości występowania przewyższającej placebo opisano poniżej.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych nad chorobą Parkinsona z zastosowaniem dawek ropinirolu do 24 mg na dobę.

Zaburzenia psychiczne	
Często	omamy, splątanie
Niezbyt często	zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	omdlenie, dyskineza, senność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	wymioty, ból brzucha, zgaga

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	obrzęk nóg

Zgłoszenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd).

Zgłaszano reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoję.

Zgłaszano zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard, patologiczną aktywność seksualną i zwiększone libido (patrz punkt 4.4).

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona jest związane z występowaniem senności i niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) z nadmierną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu, jednakże u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg objawy te występowały bardzo rzadko (<1/10 000).

Podczas leczenia ropinirolem zgłaszano niezbyt często (≥1/ 1000 do <1/100) niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie, rzadko ciężkie.

Bardzo rzadko (<1/10 000) zgłaszano przypadki odczynów wątrobowych, głównie zwiększenia aktywności enzymów wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie zastosowanie antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Agonista dopaminy. Kod ATC: N04BC04

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna

ADARTREL powinien być stosowany tylko u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg. Umiarkowany do ciężkiego, idopatyczny zespół niespokojnych nóg typowo występuje u pacjentów cierpiących z powodu bezsenności lub ciężkiego dyskomfortu o obrębie kończyn.

W czterech 12 tygodniowych badaniach dotyczących skuteczności ropinirolu pacjenci z zespołem niespokojnych nóg w sposób losowy przydzielani byli do grupy otrzymujących ropinirol lub placebo. Wyniki skali IRLS uzyskane w 12 tygodniu badania porównywane były z wynikami początkowymi. Średnia dawka ropinirolu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynosiła 2,0 mg na dobę. W połączonej analizie wyników z przeprowadzonych czterech 12 tygodniowych badań u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg skorygowana różnica zmiany całkowitego wyniku początkowego w skali IRLS w stosunku do całkowitego wyniku w skali IRLS 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 i 13,5; grupa placebo 28,2 i 17,4).

W grupie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg przeprowadzono 12 tygodniowe, kontrolowane placebo badanie polisomnograficzne oceniające wpływ leczenia ropinirolem na okresowe ruchy nóg podczas snu. Obserwowano znaczące statystycznie różnice pomiędzy grupą leczoną ropinirolem i placebo między początkową oceną okresowych ruchów nóg podczas snu i oceną w 12 tygodniu badania.

Mimo, że brak wystarczająco odpowiednich danych wykazujących długoterminową skuteczność ropinirolu w leczeniu zespołu niespokojnych nóg, u pacjentów kontynuujących przyjmowanie ropinirolu podczas trwającego 36 tygodni badania wskaźnik nawrotów był znacząco niższy w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (33% versus 58%, p=0,0156).

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 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), adekwatność snu (18,6; 95% CI 13,77; 23,45; p<0,0001) i senność w ciągu dnia (-7,5; 95% CI -10,86; -4,23; p<0,0001).

Nie można wykluczyć zjawiska z odbicia po zakończeniu leczenia ropinirolem. W badaniach klinicznych, mimo, że średni całkowity wynik w skali IRLS 7-10 dni po odstawieniu leczenia był wyższy w grupie pacjentów leczonych ropinirolem, niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, nasilenie objawów występujących po przerwaniu leczenia u pacjentów stosujących ropinirol nie przekroczyło wyjściowego (ocena na początku badania) nasilenia objawów u tych chorych.

Większość pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych było rasy kaukaskiej.

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, 1mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy.
Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.
Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę.

2.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36% do 57%), C_{max} jest osiągane średnio po około 1,5 godziny po podaniu leku. Wysokotłuszczowy posiłek powoduje zmniejszenie szybkości wchłaniania ropinirolu, wykazane przez zwiększenie środkowej wartości T_{max} o 2,6 godziny oraz 25% zmniejszenie przeciętnej wartości C_{max}.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ropinirol jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450, a metabolity ropinirolu wydalane są głównie z moczem. W badaniach na zwierzętach główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia 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

Farmakokinetyka ropinirolu (C_{max} i AUC) jest ogólnie liniowa w zakresie dawek terapeutycznych pomiędzy 0,25 mg i 4 mg, po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym.

Charakterystyka szczególnych populacji

Klirens ropinirolu po podaniu doustnym u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub powyżej) ulega zmniejszeniu o około 15% w porównaniu do pacjentów młodszych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu.
U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych regularnym hemodializom, klirens ropinirolu po podaniu doustnym ulega zmniejszeniu o około 30%. Klirens metabolitów SKF-104557 i SKF 89124 po podaniu doustnym również ulega zmniejszeniu odpowiednio o około 80% i 60 %. Z tego względu w tej grupie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 3 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Populacja pediatryczna

Ograniczone dane farmakokinetyczne uzyskane u młodzieży (12-17 lat, n=9) wykazały, że ustrojowa ekspozycja po jednokrotnym podaniu dawek 0,125 mg i 0,25 mg była podobna do zaobserwowanej u dorosłych (patrz także punkt 4.2, podpunkt „Dzieci i młodzież").

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność
Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, spowolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg na dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

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

Rakotwórczość
W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych u myszy i szczurów, z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg na dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga i gruczolak 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.

Toksyczność reprodukcyjna
Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg na dobę (około 15 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka) zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg na dobę (około 25 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg na dobę (około 40 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg na dobę (około 30 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka), ani wpływu na rozwój u królików.

Farmakologia bezpieczeństwa
Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC_{50} jest nie mniej niż 30-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (4 mg na dobę), patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka (biała)

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Polisorbat 80 (E433).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCW/PCTFE/Aluminium lub blistry PCW/PCTFE/PCW/Aluminium.

2 tabletki lub 12 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

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

12423

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

20.09.2006 r. / 04.03.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO