CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ROPINSTAD, 0,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 0,285 mg ropinirolu chlorowodorku, co odpowiada 0,25 mg ropinirolu (*Ropinirolum*).
Substancja pomocnicza: Jedna tabletka powlekana zawiera 101,85 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Białe, okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ROPINSTAD jest wskazany do:

- leczenia 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 oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki" lub fluktuacje typu „włączenie - wyłączenie").

- objawowego leczenia umiarkowanego do ciężkiego idiomatycznego zespołu niespokojnych nóg (ang. Restless Legs Syndrome RLS) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie doustne.

Ropinirol może być przyjmowany z pokarmem, w celu poprawienia tolerancji leku w przewodzie pokarmowym.

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

Choroba Parkinsona:

ROPINSTAD należy przyjmować trzy razy na dobę.

Rozpoczynanie leczenia (tydzień 1- 4): Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 mg trzy razy na dobą przez pierwszy tydzień leczenia. Następnie dawka może być zwiększana o 0,25 mg trzy razy na dobę, zgodnie z następującym schematem.

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

Schemat leczenia (tydzień 5 i następne): Po początkowym okresie zwiększania dawek, można dalej zwiększać dawki, co tydzień o 0,5 do l mg trzy razy na dobę (tj. 1,5 do 3 mg/dobę).

Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawek leku w zakresie między 3 a 9 mg/ dobę.
Jeśli nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów, dawka ropinirolu może być zwiększana aż do 24 mg/dobę. Stosowanie dawek powyżej 24 mg/dobę nie było oceniane w badaniach klinicznych, dlatego nie należy przekraczać takiej dawki.

Jeżeli ropinirol stosowany jest jako leczenie wspomagające w terapii lewodopą, dawka lewodopy może być stopniowo zmniejszona o około 20%.

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

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy odstawiać stopniowo przez jeden tydzień, poprzez zmniejszanie liczby dawek podawanych w ciągu doby.

Zespół niespokojnych nóg:

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

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 kolejne 5 dni 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.

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

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

* W celu osiągnięcia optymalnej poprawy u niektórych pacjentów

Reakcja pacjenta na ropinirol powinna być oceniona po 3 miesiącach leczenia (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 produktu ROPINSTAD u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ropinirolu jest zmniejszony. Zwiększanie dawek powinno być stopniowe i zależne od reakcji na leczenie.

Niewydolność nerek
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

W przypadku dawek, których nie można zrealizować/nie są wykonalne przy tej mocy preparatu, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ropinirol lub którykolwiek ze składników preparatu.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Ciężka 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). 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 i uprzedzeni o konieczności zachowania ostrożności 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.

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, szczególnie w przypadku choroby Parkinsona obserwowano zaburzenia kontrolowania impulsu, obejmujące patologiczne uzależnienie od hazardu i nadaktywność seksualną oraz zwiększone libido. Zaburzenia te obserwowane były szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek i były one zazwyczaj odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

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).

Podczas leczenia ropinirolem może być obserwowane paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg polegające na wcześniejszym początku wystąpienia objawów (augmentacja) i przesunięciu objawów na godziny wczesnoporanne (odbicie wczesnym rankiem). Jeśli wystąpi pogorszenie, należy ocenić leczenie ropinirolem i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia.

Pacjenci ze znacznymi zaburzeniami psychotycznymi lub ze znacznymi zaburzeniami psychotycznymi w wywiadzie nie powinni być leczeni agonistami dopaminy, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.
Nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem Lapp laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie niewydolność wieńcowa); zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego, w związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia, szczególnie na początku leczenia (ryzyko niedociśnienia posturalnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badania farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w dawce 2 mg trzy razy na dobę) wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa Cmax i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, i powoduje ryzyko objawów niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne skorygowanie ropiniroludawki w przypadku dołączenia lub odstawienia produktów leczniczych hamujących CYP1A2, np. cyprofloksacyny, enoksacyny, cymetyddyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) i teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny. Z tego powodu nie jest spodziewane, by ropinirol wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP1A2.

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

Palenie tytoniu indukuje metabolizm z udziałem CYP1A2, 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 powodujących konieczność dostosowania dawek któregokolwiek z produktów leczniczych.

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.

Brak danych dotyczących potencjalnych interakcji ropinirolu z alkoholem. Tak jak w przypadku wszystkich leków działających ośrodkowo, pacjentów należy ostrzec przed jednoczesnym stosowaniem ropinirolu i spożywaniem alkoholu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu podczas ciąży. Jeśli w trakcie leczenia ropinirolem potwierdzona jest ciąża, należy skonsultować się ze

specjalistą.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ropinirol może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występują zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), 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 objawy nie ustąpią (patrz także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów.

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100 i <1/10
Niezbyt często: ≥1/1000 i <1/100
Rzadko: ≥1/10 000 i <1/1000)
Bardzo rzadko: <1/10 000, nie znane (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

<u>Stosowanie ropinirolu w zespole niespokojnych nóg:</u>
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.
Tabela 2 przedstawia listę działań niepożądanych ropinirolu zgłaszanych podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych z częstością 1,0% powyżej wskaźnika dla placebo lub zgłaszanych niezbyt często, ale znanych jako powiązanych z ropinirolem.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg (ropinirole n = 309, placebo n = 307)

Zaburzenia psychiczne	
Często	Nerwowość
Niezbyt często	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Omdlenie, senność, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego)
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

Halucynacje zgłaszane były niezbyt często w otwartych badaniach długoterminowych.

Podczas leczenia ropinirolem może być obserwowane paradoksalne pogorszenie objawów zespołu niespokojnych nóg polegające na wcześniejszym początku wystąpienia objawów (augmentacja) i przesunięciu objawów na godziny wczesnoporanne (odbicie wczesnym rankiem).

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona
Zaburzenia psychiczne
Często: omamy.
Niezbyt często: reakcje psychotyczne (inne niż halucynacje), w tym delirium, urojenia, paranoja.

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:
Często: splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: senność
Często: zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego)
Niezbyt często: nagłe napady snu, niepohamowana senność w ciągu dnia
Stosowanie ropinirolu jest związane z występowaniem senności i niezbyt często niepohamowaną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu.

Monoterapia w badaniach klinicznych:
Bardzo często: omdlenie.

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:
Bardzo często: dyskineza.

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne.
Niedociśnienie lub niedociśnienie ortostatyczne jest rzadko ciężkie.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności.
Często: zgaga.

Monoterapia w badaniach klinicznych:
Często: wymioty, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nie znane: reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia ogólne
Monoterapia w badaniach klinicznych:
Często: obrzęk nóg

U pacjentów z chorobą Parkinsona, leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek, obserwowano objawy patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększonego libido oraz nadaktywności seksualnej; objawy te są zazwyczaj odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią znaczące działania niepożądane, należy rozważyć zmniejszenie dawki. 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.

4.9 Przedawkowanie

Przypuszcza się, że objawy przedawkowania będą związane z działaniem dopaminergicznym ropinirolu. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie zastosowanie antagonistów dopaminy, takich 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 dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowiu.

Skuteczność kliniczna w leczeniu choroby Parkinsona
Choroba Parkinsona charakteryzuje się znaczącym niedoborem dopaminy w istocie czarnej prążkowia. Ropinirol zmniejsza niedobór dopaminy poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Skuteczność kliniczna w leczeniu zespołu niespokojnych nóg
Ropinirol powinien być stosowany tylko u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego idiomatycznym 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 a 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.

Dodatkowe działanie kliniczne
Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36% do 57%), C_{max} jest osiągane średnio po około 1,5 godziny po podaniu leku. W obecności pokarmu osiągnięcie C_{max} jest opóźnione o 2,6 godziny i maksymalne stężenie w osoczu jest zmniejszone o 25% bez wpływu na biodostępną ilość. Biodostępność ropinirolu wykazuje dużą zmienność osobniczą.

Dystrybucja
Wiązanie się ropinirolu z białkami osocza nie jest wysokie (< 40%), nie wpływa na dystrybucję, która jest bardzo rozległa (objętość dystrybucji rzędu 7 l/kg).

Metabolizm
Ropinirol jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Żaden z wielu powstających metabolitów nie wpływa na aktywne działanie leku a główny metabolit ropinirolu w badaniach na zwierzętach wykazuje 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne, niż ropinirol.

Eliminacja
Niezmieniony ropinirol i jego metabolity wydalany jest głównie przez nerki. Średni okres półtrwania ropinirolu wynosi 6 godzin.

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 zależna od populacji
U pacjentów w wieku powyżej 65 lat możliwe jest zmniejszenie klirensu ropinirolu o około 30%.
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Dzieci
Ograniczone dane farmakokinetyczne uzyskane u młodzieży (12-17 lat, n=9) wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe po podaniu pojedynczych dawek 0,125 mg i 0,25 mg było podobne do obserwowanego u dorosłych pacjentów (patrz także punkt 4.4, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia:
Profil toksykologiczny 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 dużych dawek ropinirolu (50 mg/kg mc.) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność:
Nie obserwowano genotoksyczności w standardowym zestawie 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, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem leku 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 (około 15 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka) zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg (około 25 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg (około 40 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg (około 30 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka), ani wpływu na rozwój u królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister PVC/Aclar/Aluminium: 24 miesiące.

Butelka HDPE: 18 miesięcy.

Blister Aluminium/Aluminium: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister PVC/Aclar/Aluminium: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25^0 C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka HDPE: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30^0 C. Przechowywać butelkę szczelnie

zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blister Aluminium/Aluminium: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30^0 C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aclar/Aluminium
Opakowania zawierające 7, 12, 21, 30, 50, 60, 84, 90, 126 lub 210 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Butelka zawierająca 7, 12, 21, 30, 50, 60, 84, 90, 126 lub 210 (2 x 105) tabletek powlekanych.

Blister Aluminum/Aluminium
Opakowania zawierające 7, 12, 21, 30, 50, 60, 84, 90, 126 lub 210 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18, DE- 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Pozwolenie Nr: 15721

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

02.07.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.08.2011