

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO¹

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceuronex, 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna - każda tabletka powlekana zawiera 54,25 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki 0,5 mg: koloru żółtego, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane, bez oznaczeń po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona z zachowaniem następujących warunków:

- 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”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji leku.

Ropinirol należy przyjmować trzy razy na dobę, najlepiej w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji leku w przewodzie pokarmowym.

Leczenie początkowe

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwszy tydzień leczenia. Następnie dawkę można zwiększać o 0,25 mg 3 razy na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

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

Postępowanie terapeutyczne

Po początkowym okresie zwiększania dawek można dalej zwiększać dawki, co tydzień o 0,5 do 1 mg trzy razy na dobę (od 1,5 mg do 3 mg na dobę).

Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawek leku od 3 mg do 9 mg na dobę. Jeśli nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów, dawkę ropinirolu można zwiększyć aż do 24 mg na dobę. Stosowanie dawek powyżej 24 mg na dobę nie było badane.

Gdy ropinirol podaje się w ramach leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z lewodopą, równocześnie stosowaną dawkę lewodopy można stopniowo zmniejszać o około 20%.

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

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo, poprzez zmniejszanie liczby podawanych w ciągu doby dawek leku w ciągu jednego tygodnia.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ropinirolu jest zmniejszony. Zwiększanie dawek ropinirolu powinno być stopniowe, zależnie od reakcji na leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmiany klirensu ropinirolu, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawek leku w tej populacji pacjentów.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania ropinirolu u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ropinirol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu. Wystąpienie nagłego napadu snu w dzień a, 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) nagły napad 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.

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, stwierdzano patologiczną skłonność do hazardu, zwiększenie libido i nadmierną seksualność.

Ponieważ omawiany produkt leczniczy zawiera laktozę, nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Środki ostrożności:

Ciężkie choroby układu krążenia (szczególnie niewydolność serca). Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia (w związku z ryzykiem niedociśnienia ortostatycznego).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem a lewodopą lub domperidonem, powodujących konieczność dostosowania dawek któregośkolwiek z leków.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza (HTZ), leczenie ropinirolem można rozpoczynać zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże w przypadku przerwania lub rozpoczynania HTZ podczas leczenia ropinirolem konieczne może być dostosowanie jego dawki w zależności od reakcji klinicznej.

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

Badanie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP 1A2, nie wykazało zmian w farmakokinetyce ani ropinirolu ani teofiliny.

Neuroleptyki i inni antagoniści dopaminy o działaniu ośrodkowym, w tym sulpiryd lub metoklopramid, mogą osłabiać skuteczność ropinirolu, w związku z czym należy unikać równoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Brak jest dostępnych informacji na temat możliwych interakcji pomiędzy ropinirolem a alkoholem. Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu ośrodkowym, pacjentów należy ostrzec, aby nie stosowali ropinirolu z alkoholem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie umieralności i wad wrodzonych płodów, patrz punkt 5.3). Ropinirol jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

W przypadku wystąpienia ciąży w trakcie leczenia ropinirolem należy zasięgnąć specjalistycznej porady.

Laktacja:

Ropinirol może hamować laktację. Leczenie ropinirolem podczas laktacji jest przeciwwskazane.

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

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje senność i (lub) nagle 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 także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość występowania klasyfikowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$),

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$),

Rzadko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$),

Bardzo rzadko ($< 1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

*) działania niepożądane zgłaszane w badaniach nad stosowaniem leku w monoterapii

**) działania niepożądane zgłaszane w badaniach nad stosowaniem leku w leczeniu skojarzonym

***) działania niepożądane zgłaszane w badaniach nad stosowaniem leku w monoterapii i w leczeniu skojarzonym.

Działania niepożądane zgłaszane często i niezbyt często ustalono głównie na podstawie danych o bezpieczeństwie z badań klinicznych, przy czym podane częstości występowania określano na podstawie porównań do placebo. Działania niepożądane zgłaszane rzadko i bardzo rzadko określono głównie na podstawie danych postmarketingowych i odnoszą się one raczej do wskaźnika zgłaszania niż rzeczywistej częstości występowania.

Zaburzenia psychiczne

Często: omamy***, splątanie*.

Niezbyt często: zwiększenie libido, reakcje psychotyczne (inne niż omamy), w tym majaczenie, złudzenia i paranoja.

U pacjentów z chorobą Parkinsona leczoną agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, zwłaszcza w dużych dawkach, stwierdzano objawy patologicznej skłonności do hazardu, zwiększenia libido i nadaktywności seksualnej, na ogół przemijające po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność***, omdlenia*, dyskinezy**.

Często: zawroty głowy.

Niezbyt często: niepohamowana senność w ciągu dnia, nagle napady snu.

Stosowanie ropinirolu jest związane z występowaniem senności i niezbyt często z niepohamowaną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu.

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Niedociśnienie lub niedociśnienie ortostatyczne rzadko mają charakter ciężki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności***.

Często: ból brzucha*, wymioty*, zgaga***.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: obrzęk nóg*.

4.9 Przedawkowanie

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku celowego przedawkowania ropinirolu. Przypuszcza się, że objawy przedawkowania będą związane z działaniem dopaminergicznym ropinirolu. Objawy te można zmniejszyć poprzez odpowiednie zastosowanie antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą dopaminy.

Choroba Parkinsona charakteryzuje się znacznym niedoborem dopaminy w układzie nigrostriatalnym. Ropinirol zmniejsza ten niedobór poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol działa na podwzgórze i przysadkę mózgową oraz hamuje wydzielanie prolaktyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ropinirol szybko wchłania się po podaniu doustnym. Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36 – 57%). Lek osiąga przeciętne maksymalne stężenie średnio po około 1,5 godziny od podania. Obserwowano dużą zmienność osobniczą parametrów farmakokinetycznych. Ogólny wpływ leku na organizm (C_{max} i AUC) po podaniu jednokrotnym zwiększa się proporcjonalnie wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie terapeutycznym. W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (średnia wartość 6,7 l/kg, zakres 3,4- 19,5 l/kg) i jest usuwany z krążenia układowego z przeciętnym okresem półtrwania około 6 godzin (zakres 3,4 - 10,2 godzin) i klirens całkowitym 58,7 l/h (zakres 18,5 -132 l/h). Stopień związania ropinirolu z białkami osocza jest mały (10 - 40%). Ropinirol jest metabolizowany przede wszystkim przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450 w drodze metabolizmu oksydacyjnego. Ropinirol i jego metabolity są przede wszystkim wydalone z moczem. W badaniach na modelach zwierzęcych główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Parametry toksyczności ropinirolu wynikają głównie z mechanizmu działania leku: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem dużych dawek ropinirolu (50 mg/kg mc.) obserwowano zmiany zwyrodnieniowe siatkówki, prawdopodobnie związane ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

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

Rakotwórczość

Przeprowadzono trwające dwa lata badania na myszach i na szczurach, z zastosowaniem dawek do 50 mg/kg mc. W badaniu na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego leku. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga/gruczołak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynię. Zmiany te uważane są za zjawisko swoiste dla gatunku i nie stanowią zagrożenia w przypadku klinicznego stosowania ropinirolu.

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna

laktoza jednowodna

kroscarmeloza sodowa

hypromeloza (5 cps)

magnezu stearynian

Otoczka:

hypromeloza (6 cps)

makrogol 400

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik na tabletki z HDPE, z zakretką z PP z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
21 i 84 tabletki.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO