CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parnirol, 0,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera ropinirolu chlorowodorek, co odpowiada 0,25 mg ropinirolu.

Każda tabletka powlekana zawiera 0,25 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodorku).
Substancja pomocnicza: 72,97 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej i laktozy bezwodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, okrągłe, ze ściętymi krawędziami, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „253" na jednej stronie i literą „G" na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:
- leczenie początkowe w monoterapii, w celu opóźnienia leczenia lewodopą.
- 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").

Leczenie objawowego umiarkowanego do ciężkiego idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Idiopatyczna choroba Parkinsona

Dorośli
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.

Rozpoczynanie leczenia
Dawka początkowa ropinirolu powinna wynosić 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwszy tydzień leczenia. Następnie dawka może być zwiększana o 0,25 mg trzy razy na dobę, zgodnie z następującym schematem.

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

Schemat leczenia
Po początkowym okresie zwiększania dawek, można dalej zwiększać dawki, co tydzień 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 leku od 3 do 9 mg ropinirolu na dobę. Jeśli nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów, dawka ropinirolu może być zwiększana aż do 24 mg na dobę.

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

Jeżeli leczenie zostało przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia opartego na stopniowym zwiększaniu dawek (patrz wyżej).

W przypadku stosowania produktu leczniczego Parnirol w leczeniu skojarzonym z lewodopą, może zaistnieć możliwość stopniowego zmniejszenia dawki lewodopy. W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 20% u pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Parnirol 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 innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, należy przed wprowadzeniem ropinirolu zastosować się do zaleceń producenta dotyczących sposobu odstawiania danego leku.

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.

Zespół niespokojnych nóg

Podanie doustne.

Dorośli
Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Ropinirol należy przyjmować bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek, jednak 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 ropinirolu wynosi 0,25 mg przez pierwsze 2 dni leczenia raz na dobę (podawana jak powyżej). Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć dawkę do 0,5 mg raz na dobę i taką dawkę należy stosować przez pozostałe dni pierwszego tygodnia leczenia.

Kontynuacja leczenia (tydzień 2 i następne)
Po rozpoczęciu leczenia dawkę dobową należy zwiększać do momentu osiągnięcia optymalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie. Średnia dawka stosowana w badaniach klinicznych, u pacjentów z

umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynosiła 2 mg 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 2 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów w celu osiągnięcia optymalnej poprawy klinicznej dawka może być stopniowo zwiększana aż do dawki maksymalnej 4 mg raz na dobę. W badaniach klinicznych dawka ropinirolu była zwiększana o 0,5 mg tygodniowo do 3 mg raz na dobę, a następnie o 1 mg do maksymalnej zalecanej dawki 4 mg raz na dobę, zgodnie ze schematem zawartym w Tabeli 1.

Stosowanie dawek powyżej 4 mg raz na dobę nie było badane u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg.

Tabela 1. Zalecane zwiększanie dawki

Tydzień	2	3	4	5*	6*	7*
Dawka mg/dobę	1	1,5	2	2,5	3	4

*w celu osiągnięcia optymalnej poprawy klinicznej u niektórych pacjentów

Reakcja pacjenta na leczenie ropinirolem powinna być oceniona po 3 miesiącach terapii (patrz punkt 5.1). Należy wówczas ocenić skuteczność stosowanej dawki i rozważyć potrzebę kontynuacji leczenia. Jeśli leczenie zostało przerwane na dłużej niż kilka dni, należy ponownie rozpocząć leczenie oparte na schemacie zwiększania dawek jak przedstawiono powyżej.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Parnirol u dzieci w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ropinirolu jest zmniejszony. Należy stopniowo zwiększać dawki w zależności od reakcji na leczenie.

Niewydolność nerek
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min), nie ma konieczności dostosowania dawek leku w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek ze składników produktu leczniczego.
Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
Niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania ropinirolu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych), ze względu na farmakologiczne działanie ropinirolu oraz ryzyko obniżenia ciśnienia tętniczego.

Nie badano jednoczesnego stosowania ropinirolu i leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i w leczeniu arytmii. Należy więc zachować ostrożność stosując jednocześnie leki na nadciśnienie i arytmię oraz ropinirol z powodu ryzyka spadku ciśnienia tętniczego, bradykardii lub innych arytmii.
Nie należy stosować ropinirolu w leczeniu poneuroleptycznej akatyzji, tazykinezji (przymus chodzenia spowodowany neuroleptykiem) lub wtórnego zespołu niespokojnych nóg (na przykład spowodowanego niewydolnością nerek, niedokrwistością z niedoboru żelaza lub ciążą).
Podczas leczenia ropinirolem może wystąpić paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg

polegające na wcześniejszym wystąpieniu objawów (zwiększenie) i ponownym pojawieniu się objawów w godzinach wczesnoporannych (odbicie wczesnym rankiem). Jeśli wystąpi pogorszenie, należy ocenić leczenie ropinirolem i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia.

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. 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 obsługiwania maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub odstawienie leku.

Zaburzenia kontroli impulsów
Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Parnirol mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz napadowe lub kompulsywne objadanie się. Jeżeli takie objawy wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki neuroleptyczne i inne leki z grupy antagonistów dopaminy działających ośrodkowo, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność ropinirolu i dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania tych substancji czynnych i ropinirolu.
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperydonem, powodujących konieczność dostosowania dawek tych 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 może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże, jeżeli HTZ jest przerywana lub rozpoczynana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.
Brak danych dotyczących interakcji ropinirolu z alkoholem. Tak jak w przypadku innych leków działających ośrodkowo, nie zaleca się spożywania alkoholu podczas stosowania ropinirolu.
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 wartości C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne dostosowanie jego dawki w przypadku dołączenia lub odstawienia leków hamujących CYP1A2, np.: cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.
Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny. Z tego powodu nie należy spodziewać się, by ropinirol wpływał na metabolizm innych leków metabolizowanych przez CYP1A2.
W oparciu o dane z badań *in vitro* ropinirol stosowany w dawkach terapeutycznych ma potencjalnie niewielki wpływ hamujący na cytochrom P450. Stąd ropinirol prawdopodobnie nie wpływa na farmakokinetykę innych leków poprzez działanie na cytochrom P450.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, stąd jeśli pacjent podczas leczenia ropinirolem zaprzestaje lub rozpoczyna palenie tytoniu, może być konieczne dostosowanie dawki.
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i domperydonem (lek stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), które wpływałyby na konieczność dostosowania dawek któregokolwiek z leków. Domperydon hamuje obwodowe działanie dopaminergiczne ropinirolu i nie przenika przez barierę krew-mózg. Stąd może być stosowany jako lek przeciwwymiotny u pacjentów leczonych ośrodkowo działającymi agonistami dopaminy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosować ropinirolu w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje 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 się lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości ich występowania.
Częstości ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<u>Stosowanie ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona</u>

Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>
Nie znana: reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd).

<u>Zaburzenia psychiczne</u>
Często: omamy
Niezbyt często: reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:
Często: splątanie.

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>

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

Monoterapia w badaniach klinicznych:
Bardzo często: omdlenia.

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:
Bardzo często: 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).

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie.
Niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie 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 znana: reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Monoterapia w badaniach klinicznych
Często: obrzęk nóg.

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg

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 wystąpienia działań niepożądanych kilku pacjentów przerwało udział w badaniach klinicznych.
Tabela 2 przedstawia listę działań niepożądanych ropinirolu zgłaszanych podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych, które pojawiały się z częstością ≥1,0% w porównaniu z grupą placebo lub były zgłaszane niezbyt często, ale wiadomo było, że wynikają z 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	omdlenia, senność, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego)
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie

Zburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	wymioty, nudności
Często	ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie

Omamy zgłaszane były niezbyt często w otwartych badaniach długoterminowych.

Podczas leczenia ropinirolem obserwowano paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg polegające na wcześniejszym pojawieniu się napadów (zwiększenie) i ponownym pojawieniu się napadów w godzinach wczesnoporannych (odbicie wczesnym rankiem).

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią znaczne 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 działającymi antagonistami dopaminy.

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.

Zaburzenia kontroli impulsów
U pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Parnirol, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz napadowe lub kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona jest związane z występowaniem senności i niezbyt często (> 1/1000, < 1/100) wiąże się z nadmierną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu. U pacjentów z zespołem niespokojnych nóg objawy te występowały bardzo rzadko (< 1/10 000).
Podczas leczenia ropinirolem zgłaszano niezbyt często (> 1/1000, < 1/100) niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie, rzadko ciężkie.
Bardzo rzadko (< 1/10 000) zgłaszano przypadki reakcji wątrobowych, głównie zwiększenia aktywności enzymów wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu są związane z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie leczenie antagonistami dopaminy, takimi 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 prążkowiu.

Choroba Parkinsona

Ropinirol zmniejsza niedobór dopaminy, który jest charakterystyczny dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Zespół niespokojnych nóg
Ropinirol powinien być stosowany tylko u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego idiopatycznym zespołem niespokojnych nóg. Umiarkowany do ciężkiego idiopatyczny zespół niespokojnych nóg występuje zwykle u pacjentów cierpiących z powodu bezsenności lub ciężkiego dyskomfortu w 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 w 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 mg na dobę. Po analizie wyników uzyskanych w czterech 12 tygodniowych badaniach 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 LOCF (ostatnia obserwacja przeniesiona dalej) 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 istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą leczoną ropinirolem i placebo między początkową oceną okresowych ruchów nóg podczas snu i oceną w 12 tygodniu badania.
Pomimo braku wystarczających danych wykazujących długoterminową skuteczność ropinirolu w leczeniu zespołu niespokojnych nóg (patrz punkt 4.2), u pacjentów kontynuujących przyjmowanie ropinirolu podczas trwającego 36 tygodni badania, współczynnik nawrotów był znacząco niższy w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (33% do 58%, p=0,0156).
Analiza danych pochodzących z czterech 12 tygodniowych kontrolowanych placebo badań dotyczących pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg, wykazała u pacjentów leczonych ropinirolem, znaczącą poprawę w porównaniu z grupą 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), jakość 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. Mimo, że w badaniach klinicznych, średni całkowity wynik w skali IRLS po 7-10 dni od przerwania 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.

<u>Badania wpływu ropinirolu na repolaryzację serca</u>
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, 2 i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie 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 działania wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy. Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.
Dostępne dane kliniczne z badań odstępu QT nie wykazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę.

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. Zwiększenie ogólnej ekspozycji (C_{max} i AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększania dawki w zakresie terapeutycznym. Wysokotłuszczowy posiłek zmniejsza szybkość wchłaniania ropinirolu, wykazane jako opóźnienie mediany T_{max} o 2,6 godziny oraz 25% zmniejszenie przeciętnej wartości C_{max}.

Dystrybucja
Wiązanie się ropinirolu z białkami osocza jest małe (10 - 40%). W wyniku dużej lipofilności ropinirol wykazuje dużą objętość dystrybucji (średnio 7 l/kg).

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów
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 od 30 do 50 ml/min), nie obserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież
Ograniczone dane farmakokinetyczne uzyskane u młodzieży w wieku od 12 do 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 4.2, 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, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największych dawek ropinirolu (50 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność
Nie obserwowano genotoksyczności w serii 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 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.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza bezwodna
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kwas cytrynowy bezwodny (E330)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki:
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

Butelki
Przechowywać butelki szczelnie zamknięte, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry: bezbarwne blistry Aluminium/Aluminium lub białe, matowe blistry Triplex (PVC/PE/Aclar)/Aluminium.
Butelki: Białe, matowe butelki z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.

Wielkości opakowań
Blister: 2, 12, 21, 30, 84, 126 lub 210
Butelka: 84 lub 1000

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 16667

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

01.04.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.12.2012