

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rolpryna SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Strona 1 z 1
2011-02-22
[signature]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 154,32 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Jasnobrązowe, owalne, dwuwypukłe tabletki (długość: ok. 15,1 mm, szerokość: ok. 8,1 mm, grubość: ok. 6,0 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

- leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopą,
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, gdy działanie lewodopą wygasa lub staje się zmienne i pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zaleca się indywidualne dobieranie dawki w zależności od skuteczności i tolerancji leku.

Rozpoczynanie leczenia

Dawka początkowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; począwszy od drugiego tygodnia dawkę należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę. Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 2 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu na dobę, u których wystąpią działania niepożądane, których nie są w stanie tolerować, mogą odnieść korzyść ze zmiany terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w mniejszej dawce dobowej, podzielonej na trzy równe dawki.

Schemat leczenia

Pacjenci powinni otrzymywać najmniejszą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewniającą opanowanie objawów.

Wyrodek Polifarm S.A.
01-952 Warszawa
A. Kozłowski

Jeśli dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 4 mg raz na dobę nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów wówczas można zwiększać dawkę dobową o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych, aż do osiągnięcia dawki 8 mg ropinirolu raz na dobę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeśli dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 8 mg raz na dobę nie wystarcza do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów, wówczas można zwiększać dawkę o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dobową dawką ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 24 mg.

Zaleca się przepisywanie pacjentom jak najmniejszej liczby tabletek ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu, która jest niezbędna do osiągnięcia zalecanej dawki, poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeśli leczenie zostanie przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ze stopniowym zwiększaniem dawki (patrz powyżej).

Stosowanie produktu leczniczego Rolpryna SR w skojarzeniu z lewodopą może umożliwić stopniowe zmniejszenie dawki lewodopy, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie. W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Rolpryna SR stopniowo zmniejszono dawkę lewodopy o około 30%. W zaawansowanej chorobie Parkinsona w leczeniu skojarzonym z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu leczniczego Rolpryna SR mogą wystąpić dyskinezy. Jeśli dyskinezy wystąpią, należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

W przypadku zmiany leczenia innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, przed wprowadzeniem ropinirolu należy zastosować się do zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawienia leku.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo, poprzez zmniejszanie podawanej w ciągu doby dawki produktu przez okres jednego tygodnia.

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawkę produktu leczniczego Rolpryna SR wylicza się na podstawie całkowitej dobowej dawki ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, którą pacjent przyjmował dotychczas. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę produktu leczniczego Rolpryna SR u pacjentów zmieniających leczenie z leczenia ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu:

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu Całkowita dawka dobową (mg)	Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu Całkowita dawka dobową (mg)
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Leków Leczniczych i Farmacji
Olaszka Włocławek
15

Po zmianie leczenia na leczenie produktem leczniczym Rolpryna SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu całkowita dawka dobową może być dostosowana, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie (patrz powyżej „Rozpoczynanie leczenia” oraz „Schemat leczenia”).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia klirens ropinirolu jest zmniejszony. Zwiększanie dawek powinno być stopniowe i dostosowane w zależności od reakcji na leczenie. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min) nie obserwowano zmiany w klirensie ropinirolu, co wskazuje, że nie ma potrzeby dostosowania dawki w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rolpryna SR u dzieci poniżej 18. roku życia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rolpryna SR należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane razem z jedzeniem lub bez jedzenia. (patrz punkt 5.2).

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Rolpryna SR należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, kruszyć ani dzielić, ponieważ powłoka tabletki ma na celu zapewnienie przedłużonego uwalniania leku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, było związane z występowaniem senności oraz przypadków nagłego napadu snu. Wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych, było zgłaszane niezbyt często. Pacjenci muszą być poinformowani o tych objawach i należy doradzić im zachowanie szczególnej ostrożności podczas kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami mechanicznymi oraz obsługiwanie maszyn. Można rozważyć zmniejszenie dawki produktu lub zakończenie leczenia (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Leków z grupy agonistów dopaminy nie należy stosować u pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi lub takimi zaburzeniami w wywiadzie, chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

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

PROWIA
Ogólna informacja o leku
03-052 Warszawa
A. Alchemia 15

Z powodu ryzyka niedociśnienia zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia, u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych).

Palenie tytoniu jest znanym czynnikiem indukującym metabolizm za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, zatem jeśli pacjent przestaje palić lub rozpoczyna palenie tytoniu w trakcie leczenia ropinirolem, może być wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy Rolpryna SR zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperidonem, powodujących konieczność dostosowania dawki któregośkolwiek z wymienionych produktów leczniczych.

Neuroleptyki oraz inne działające ośrodkowo leki z grupy antagonistów dopaminy, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszyć skuteczność ropinirolu i dlatego należy unikać stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z ropinirolem.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów już otrzymujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć leczenie ropinirolem zgodnie z zazwyczaj stosowanym sposobem dawkowania. Jeśli jednak HTZ zostanie przerwana lub rozpoczęta podczas terapii ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badanie farmakokinetyki u pacjentów z chorobą Parkinsona (przeprowadzone z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg, podawanego trzy razy na dobę) wykazało, że cyprofloksacyna zwiększała C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, z potencjalnym ryzykiem działań niepożądanych. Dlatego też u pacjentów leczonych ropinirolem konieczne może być dostosowanie jego dawki w przypadku dołączenia lub odstawienia leków o znanych właściwościach hamujących CYP1A2, takich jak np. cyprofloksacyna, enoksacyna lub fluwoksamina.

Badania interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą Parkinsona pomiędzy ropinirolem (przeprowadzone z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg, podawanego trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, nie wykazały zmiany właściwości farmakokinetycznych zarówno ropinirolu, jak i teofiliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane, nie zaleca się stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży, chyba, że oczekiwane korzyści dla pacjentki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Ropinirol może hamować laktację, w związku z czym u nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią.

Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Farmacji Leczniczej i Farmacji
00-002 Warszawa
tel. 22 626 40 00

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rolpryna SR wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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 urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn) do czasu aż takie nawracające epizody i senność nie ustąpią (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszone działania niepożądane wymieniono poniżej i pogrupowano według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z chorobą Parkinsona w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 24 mg/dobę.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Zaburzenia psychiczne		
Często	omamy	omamy
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	senność	dyskinezy
Często	zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)	senność, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)
Zaburzenia naczyń		
Często		niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności	
Często	zaparcia	nudności, zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Często	obrzęki obwodowe	obrzęki obwodowe

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (w dawkach do 24 mg/dobę) w trakcie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące zdarzenia.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Zaburzenia układu odpornościowego		
Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)

<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często		dezorientacja
Niezbyt często	reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja	reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja
Częstość nieznana	zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard i patologiczna aktywność seksualna oraz zwiększone libido (patrz punkt 4.4)	zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard i patologiczna aktywność seksualna oraz zwiększone libido (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	omdlenia	senność
Niezbyt często	nagłe napady snu, nadmierna senność w ciągu dnia*	nagłe napady snu, nadmierna senność w ciągu dnia*
<i>Zaburzenia naczyń</i>		
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie (rzadko ciężkie)	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie (rzadko ciężkie)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często		nudności
Często	wymioty, zgaga, ból brzucha	zgaga
<i>Zaburzenia żołądka i dróg żółciowych</i>		
Częstość nieznana	reakcje wątrobowe (głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)	reakcje wątrobowe (głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	Obrzęk nóg	

* Stosowanie ropinirolu wiąże się z występowaniem senności oraz niezbyt często z nadmierną sennością w ciągu dnia oraz z nagłymi napadami snu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Nasilenie tych dolegliwości można złagodzić poprzez odpowiednie leczenie za pomocą antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04.

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowie. Ropinirol łagodzi skutki niedoboru dopaminy, charakterystyczne dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowie.

Ropinirol, działając na podwzgórze i przysadkę mózgową, hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna

Trwające 36 tygodni, podwójnie ślepe, 3-etapowe badanie krzyżowe w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był nie mniej skuteczny niż ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określania różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej poprzez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Chroby Parkinsona” (ang. Unified Parkinson's Disease Rating

Scale, UPDRS). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchomej UPDRS.

Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu a terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wynosiła - 0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,5, 0,10], $p = 0,0842$).

Po zmianie leczenia na leczenie z wykorzystaniem alternatywnej postaci leku dokonanej z dnia na dzień, nie wykazano zmiany w profilu występowania działań niepożądanych i u mniej niż 3% pacjentów stwierdzono konieczność dostosowania dawki (wszystkie przypadki dostosowania dawki polegały na zwiększeniu dawki o jeden poziom; żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki).

Trwające 24 tygodnie, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, badanie grup równoległych zastosowania ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane za pomocą lewodopy, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamioną wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określania zmiany czasu trwania okresu „wylączenie” w stosunku do wartości wyjściowej (wykazana średnia różnica -1,7 godziny) (95% przedział ufności: [-2,34, -1,09, $p < 0,0001$]). Zostało to poparte drugorzędowymi parametrami skuteczności - zmianą czasu trwania okresu „włączenie” w stosunku do wartości wyjściowej bez dokuczliwych dyskinez (+1,5 godziny) (95% przedział ufności: [0,85, 2,13], $p < 0,0001$). Co znaczące, nie wykazano zwiększenia w stosunku do wartości wyjściowej czasu trwania okresu „włączenie” z dokuczliwymi dyskinezami, zarówno na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów jak i według UPDRS.

Badanie wpływu ropinirolu na repolaryzację serca

Szczegółowe badania odstępu QT przeprowadzone u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, którzy otrzymywali ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 0,5, 1, 2 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. Ryzyko wydłużenia odstępu QT nie może być wykluczone, ponieważ szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę nie zostały przeprowadzone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36 - 57%). Po podaniu doustnym stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu powoli zwiększa się i osiąga C_{max} przeważnie w medianie czasu od 6 do 10 godzin.

W badaniu w stanie stacjonarnym u 25 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących 12 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, wysokotłuszczowy posiłek zwiększał ogólnoustrojową ekspozycję na ropinirol wyrażoną poprzez średnio 20% zwiększenie AUC i średnio 44% zwiększenie C_{max} . T_{max} uległ opóźnieniu o 3,0 godziny. Jednakże mało prawdopodobne jest, aby te zmiany były klinicznie istotne (np. zwiększały częstość występowania zdarzeń niepożądanych).

Ogólnoustrojowa ekspozycja na ropinirol jest porównywalna dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

Dystrybucja

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Instytut Farmacji
01-652 Warszawa

Metabolizm

Ropinirol metabolizowany jest głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalone są głównie z moczem. W modelach zwierzęcych główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia ogólnoustrojowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin.

W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} i AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększenia dawki. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką międzysobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych. Po podaniu w stanie stacjonarnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobnicza zmienność C_{max} wynosiła 30% do 55%, a AUC od 40% do 70%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na rozrodczość

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg/dobę (w przybliżeniu dwukrotność AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg/dobę (w przybliżeniu trzykrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg/dobę (w przybliżeniu pięciokrotna wartość AUC podczas stosowania dawki u ludzi). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg/dobę (w przybliżeniu czterokrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) ani wpływu na rozwój u królików.

Toksyczność

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

Genotoksyczność

Nie obserwowano genotoksyczności w standardowych badaniach *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 hiperprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko gatunkowo swoiste i nie stanowią niebezpieczeństwa w przypadku klinicznego zastosowania ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa

Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC_{50} jest 5-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg/dobę), patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza typ 2208
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karbomery 4000-1000 mPas
Olej rycynowy uwodorniony
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogl 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 21, 28, 42 lub 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blisterach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 18014

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Leczniczej i Farmacji
09-952 Warszawa
ul. Admirała Karłowicza 11A

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

2011 -03- 2 8

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -03- 2 8