

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valzorol, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Valzorol, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Valzorol, 6 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Valzorol, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

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

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki 2 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 64,97 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 4 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 59,12 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 6 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 60,66 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 8 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 55,88 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Valzorol, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Różowe, nakrapiane, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczeniem 2x po jednej stronie.

Valzorol 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Brązowe, nakrapiane, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczeniem 4x po jednej stronie.

Valzorol, 6 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Białe, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczeniem 6x po jednej stronie.

Valzorol 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Ciemnoróżowe, nakrapiane, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczeniem 8x po jednej stronie.

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 lewodopy.
- Leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne i pojawiają się fluktuacje działania terapeutycznego (tzw. efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zaleca się indywidualne dobranie dawki w zależności od skuteczności i tolerancji leku. Lek Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować razem z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia (patrz punkt 5.2).

Lek Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu musi być połykany w całości. Nie należy łamać, żuć ani rozkruszać tabletek.

Rozpoczęcie leczenia

Początkowa dawka ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; od drugiego tygodnia leczenia dawkę leku 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 leczeniem od dawki 2 mg ropinirolu na dobę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, u których wystąpią działania niepożądane, których nie są w stanie tolerować, mogą odnieść korzyść ze zmiany terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w mniejszej dawce dobowej, podzielonej na trzy równe dawki.

Schemat leczenia

Pacjenci powinni utrzymać stosowanie najmniejszej dawki ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, która umożliwi kontrolę objawów klinicznych.

Jeśli dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosząca 4 mg raz na dobę nie jest wystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów klinicznych, 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 jest wystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania kontroli objawów klinicznych, wówczas można zwiększać dawkę o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dobową dawkę 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 leku aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej (patrz powyżej).

Stosowanie produktu leczniczego Valzorol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą, może umożliwić stopniowe zmniejszenie dawki lewodopy, w zależności od klinicznej skuteczności leczenia. W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących równocześnie ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu udało się stopniowo zmniejszyć dawkę lewodopy o około 30%.

U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona w leczeniu skojarzonym z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

W przypadku zmiany leczenia innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem,

przed wprowadzeniem ropinirolu należy przestrzegać zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawienia leku.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, konieczne jest stopniowe odstawianie ropinirolu, poprzez zmniejszanie podawanej w ciągu doby dawki leku przez okres jednego tygodnia.

Zmiana leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt Valzorol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Pacjenci mogą dokonać z dnia na dzień zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt leczniczy Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę produktu Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu wylicza się biorąc pod uwagę całkowitą dobową dawkę ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu), którą pacjent przyjmował dotychczas. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę produktu Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów stosujących uprzednio ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu):

Zmiana leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt Valzorol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) Całkowita dawka dobową (mg)	Valzorol, 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

Po zmianie leczenia do produktu Valzorol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu całkowita dawka dobową może być dostosowana, w zależności od klinicznej reakcji na leczenie (patrz powyżej „Rozpoczęcie leczenia” oraz „Schemat leczenia”).

Populacja pediatryczna Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15% u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia. Mimo, że dostosowanie dawki nie jest konieczne dawkę ropinirolu należy dobrać indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych można rozważyć dłuższy okres zwiększania dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

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

Badania dotyczące stosowania ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci poddawani hemodializie) wykazały, że dostosowanie dawki u tych pacjentów jest należy przeprowadzać w następujący sposób: zalecana dawka początkowa ropinirolu wynosi 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększenie dawki należy przeprowadzać zależnie od tolerancji i skuteczności. Zalecana dawka maksymalna ropinirolu wynosi 18 mg na dobę u pacjentów poddawanych regularnej hemodializie. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są konieczne (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) bez regularnych hemodializ nie było badane.

Sposób podawania

Doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) bez regularnych hemodializ.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu wiązało się z sennością oraz występowaniem nagłych napadów snu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Niezbyt często obserwowano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy poinformować o takiej możliwości oraz zalecić zachowanie szczególnej ostrożności przy prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn podczas leczenia ropinirolem.

Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów oraz obsługiwania maszyn. U tych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub całkowite zakończenie terapii.

U pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi, lub zaburzeniami tego typu w wywiadzie, nie należy stosować leków z grupy agonistów dopaminy, chyba, że potencjalne korzyści z zastosowania takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko z nią związane.

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym lekiem Valzorol mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Z uwagi na ryzyko niedociśnienia, konieczna jest stała kontrola wartości ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia i u pacjentów z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego (w szczególności z niewydolnością naczyń wieńcowych).

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

Valzorol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają olej rycynowy. Może on powodować niestrawność i biegunkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperydonom, które powodują konieczność dostosowania dawki któregokolwiek 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.

Zwiększenie stężenia ropinirolu w surowicy krwi obserwowano u pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów. U pacjentów już otrzymujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć leczenie ropinirolem zgodnie z zazwyczaj stosowanym schematem dawkowania. Jednakże, konieczne może być ponowne dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie, jeśli terapia HTZ zostanie przerwana lub rozpoczęta podczas leczenia ropinirolem.

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

Badania interakcji farmakokinetycznych u chorych z chorobą Parkinsona pomiędzy ropinirolem [z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg, podawane trzy razy na dobę] a teofiliną, substratem CYP1A2, nie wykazały zmiany właściwości farmakokinetycznych ani ropinirolu, ani teofiliny.

Palenie papierosów jest znany czynnik indukujący metabolizm CYP1A2, dlatego jeśli pacjent przestaje palić lub rozpoczyna palenie podczas leczenia ropinirolem, może być konieczne dostosowanie dawkowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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 matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Laktacja

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

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność.

4.7 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 powstrzymywania się od prowadzenia pojazdów 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 ustąpienia tego rodzaju dolegliwości i senności (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszone działania niepożądane wymienione poniżej, pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Rozróznilo działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

Częstości występowania 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$),

częstość nieznana (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
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	Omamy	Omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Senność	Dyskinezy U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona dyskinezy mogą wystąpić w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)	Senność, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Często		Niedociśnienie ortostaticzne, niedociśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostaticzne, niedociśnienie	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	Nudności	
Często	Zaparcia	Nudności, zaparcia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	Obrzęki obwodowe	Obrzęki obwodowe

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych antagonistami dopaminy, w tym lekiem Valzorol może wystąpić patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, kompulsyjne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4. "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (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
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Częstość nieznana	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
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Omdlenie	Senność
Niezbyt często	Nagłe napady snu, nadmierna senność w ciągu dnia	Nagłe napady snu, nadmierna senność w ciągu dnia
	Stosowanie ropinirolu wiąże się z występowaniem senności oraz niezbyt często z nadmierną sennością podczas dnia oraz nagłymi napadami snu.	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie (rzadko ciężkie)	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często		Nudności
Często	Wymioty, zgaga, ból brzucha	Zgaga
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Częstość nieznana	Reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	Obrzęk nóg	

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te można złagodzić poprzez zastosowanie odpowiedniego leczenia za pomocą antagonistów dopaminy, takich 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 dopaminy D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowie.

Ropinirol łagodzi skutki niedoboru dopaminy, charakterystycznego dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowie.

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Trwające 36 tygodni, 3-etapowe krzyżowe badanie z podwójnie ślepą próbą, w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż ropinirol

w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona” (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – UPDRS motor scale) (ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej 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 powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła -0,7 punktu (95% przedział ufności: -1,51 do 0,10; $p=0,0842$).

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

Trwające 24 tygodnie, kontrolowane placebo i zastosowaniem procedury podwójnie ślepej próby, badanie grup równoległych zastosowania ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane leczeniem lewodopą, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamienne wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia zmiany czasu trwania okresu „wylączenie” w stosunku do wartości wyjściowej (wykazana średnia różnica -1,7 godziny (95% przedział ufności: -2,34 do -1,09; $p<0,0001$). Zostało to poparte drugorzędowymi parametrami skuteczności – zmianą czasu trwania okresu „włączenie” w stosunku do wartości wyjściowej (+1,7 godziny (95% przedział ufności: 1,06 do 2,33; $p<0,0001$) oraz całkowitego czasu trwania okresu „włączenie” bez dokuczliwych dyskinez (+1,5 godziny (95% przedział ufności: 0,85 do 2,13; $p<0,0001$). Co ważne, nie wykazano zwiększenia w stosunku do wartości wyjściowej czasu trwania okresu „wylączenie” 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 powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy. Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.

Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. 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 narasta powoli i mediana czasu do osiągnięcia C_{max} wynosi przeważnie 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 spowodował zwiększenie ogólnej ekspozycji na ropinirol wyrażonej poprzez średnio 20% zwiększenie AUC oraz średnio 44% zwiększenie C_{max} . T_{max} uległ opóźnieniu o 3 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania działań niepożądanych).

Ogólna ekspozycja na ropinirol jest porównywalna dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

Dystrybucja

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

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

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia ogólnego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnej 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 dużą międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych. Po podaniu w stanie stacjonarnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobnicza zmienność C_{max} wynosiła od 30% do 55%, a AUC od 40% do 70%.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano zmiany farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych regularnym hemodializom, klirens ropinirolu po podaniu doustnym ulega zmniejszeniu o około 30%. Klirens metabolitów SKF-104557 i SKF 89124 po podaniu doustnym również ulega zmniejszeniu odpowiednio o około 80% i 60%. Z tego względu w tej grupie pacjentów z chorobą Parkinsona zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 18 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

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 masy ciała na dobę (w przybliżeniu pięciokrotna wartość AUC podczas stosowania dawki u ludzi). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na 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 m.c. na 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 był rozrost komórek Leydiga i gruczołak 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 IC₅₀ 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

Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Maltodekstryna
Laktoza jednowodna
Olej rycynowy uwodorniony
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Mieszanina barwiąca

[2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Laktoza jednowodna

[4 mg i 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu]

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

Opakowania zawierające 21, 28, 30, 42, 56, 84 i 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w blistrach z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o
Pieńków 149
05-152 Czosnów
Polska

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

Valzolor, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	Pozwolenie nr: 20433
Valzolor, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	Pozwolenie nr: 20434
Valzolor, 6 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	Pozwolenie nr: 20435
Valzolor, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	Pozwolenie nr: 20436

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

20.07.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.11.2014