

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PARSONIL, 0,25 mg, tabletki powlekane
PARSONIL, 0,5 mg, tabletki powlekane
PARSONIL, 1 mg, tabletki powlekane
PARSONIL, 2 mg, tabletki powlekane
PARSONIL, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

PARSONIL, 0,25 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 0,25 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 83,715 mg.

PARSONIL, 0,5 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 0,5 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 83,43 mg.

PARSONIL, 1 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 1,0 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 82,86 mg; tartrazyna, lak (E102).

PARSONIL, 2 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 2,0 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 81,72 mg.

PARSONIL, 5 mg, tabletki powlekane

Jedna tabletki powlekana zawiera 5,0 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 78,3 mg; czerwien koszenilowa, lak (E124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

PARSONIL, 0,25 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane białe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

PARSONIL, 0,5 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, z jednostronnie wytłoczonym kółkiem.

PARSONIL, 1 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe, z jednostronnie wytłoczoną cyfrą 1.

PARSONIL, 2 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z jednostronnie wytłoczoną cyfrą 2.

PARSONIL, 5 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe, z jednostronnie wytłoczoną cyfrą 5.

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

Objawowe leczenie umiarkowanego do ciężkiego idiopatycznego zespołu niespokojnych nóg (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Leczenie choroby Parkinsona

Dorośli

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

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

Rozpoczęcie leczenia

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

	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

Schemat leczenia

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

Odpowiedź na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawek leku w zakresie między 3 a 9 mg ropinirolu na dobę. Jeśli nie osiągnięto lub nie utrzymano wystarczającej kontroli objawów, dawka ropinirolu może być zwiększana do osiągnięcia najwyższej dopuszczalnej dawki terapeutycznej, która wynosi 24 mg na dobę.

Stosowanie dawek powyżej 24 mg na dobę nie było badane.

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

W przypadku stosowania produktu PARSONIL w leczeniu skojarzonym z lewodopą, może zaistnieć możliwość stopniowego zmniejszenia dawki lewodopy, w zależności od reakcji na leczenie.

W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 20% u pacjentów, którym podawano ropinirol w leczeniu skojarzonym. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, stosujących ropinirol w skojarzeniu z lewodopą, na początku 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 produktem 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, zmniejszając dawkę dobową przez tydzień.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Choć dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawkę ropinirolu należy w sposób indywidualny stopniowo zwiększać, uważnie obserwując tolerancję leku, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmiany klirensu ropinirolu, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawek leku w tej grupie pacjentów.

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci hemodializowani) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania: dawka początkowa produktu PARSONIL powinna wynosić 0,25 mg trzy razy na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka produktu PARSONIL u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 18 mg na dobę. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) nie poddawanych regularnym hemodializom nie było badane

Leczenie zespołu niespokojnych nóg

Dorośli

Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Ropinirol należy przyjmować bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek, jednakże dawka może być przyjęta do 3 godzin przed snem. Ropinirol najlepiej przyjmować w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji leku w przewodzie pokarmowym.

Rozpoczynanie leczenia (tydzień 1)

Zalecana dawka początkowa przez pierwsze 2 dni leczenia wynosi 0,25 mg raz na dobę (podawana jak powyżej). Jeżeli dawka ta jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć dawkę do 0,5 mg raz na dobę i taką dawkę stosować przez pozostałe dni pierwszego tygodnia leczenia.

Kontynuacja leczenia (tydzień 2 i następne)

Po rozpoczęciu leczenia dawkę dobową należy zwiększać aż do osiągnięcia optymalnej reakcji na leczenie. Średnia dawka stosowana w badaniach klinicznych u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynosiła 2 mg ropinirolu jeden raz na dobę.

Dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na dobę w drugim tygodniu leczenia. Dawkę można następnie zwiększać o 0,5 mg na tydzień w ciągu kolejnych dwóch tygodni aż do 2 mg ropinirolu raz na dobę. U niektórych pacjentów celu osiągnięcia optymalnych wyników leczenia, dawkę można stopniowo zwiększać aż do dawki maksymalnej 4 mg raz na dobę. W badaniach klinicznych dawkę zwiększano o 0,5 mg każdego tygodnia aż do 3 mg raz na dobę, a następnie o 1 mg aż do maksymalnej zalecanej dawki dobowej, czyli 4 mg raz na dobę, zgodnie ze schematem przedstawionym w tabeli poniżej.

Dawek powyżej 4 mg raz na dobę nie badano u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg.

Schemat leczenia (zalecane zwiększanie dawki)

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

* w celu osiągnięcia optymalnej poprawy u niektórych pacjentów.

Reakcję pacjenta na leczenie ropinirolem należy ocenić po upływie 3 miesięcy terapii (patrz punkt 5.1). Należy wówczas ocenić skuteczność stosowanej dawki oraz rozważyć konieczność kontynuacji leczenia. Jeśli leczenie zostanie przerwane na dłużej niż kilka dni, powinno być rozpoczynane ponownie w oparciu o schemat zwiększania dawki przedstawiony powyżej.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Chociaż dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawkę ropinirolu należy w sposób indywidualny stopniowo zwiększać, uważnie obserwując tolerancję leku, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawek leku.

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci hemodializowani) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania: dawka początkowa produktu PARSONIL powinna wynosić 0,25 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka produktu PARSONIL u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 3 mg na dobę. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) nie poddawanych regularnym hemodializom nie było badane.

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.), u pacjentów, którzy nie są poddawani regularnym hemodializom.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona związane było z niezbyt częstym występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych.

W zespole niespokojnych nóg to zjawisko jest bardzo rzadkie. Pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach i w trakcie leczenia ropinirolem należy im doradzać ostrożność podczas kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) nagły napad snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi nie powinni być leczeni agonistami dopaminy, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczną skłonność do hazardu, patologiczną aktywność seksualną i zwiększone libido obserwowano u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, głównie z powodu choroby Parkinsona. Takie zaburzenia obserwowano u pacjentów leczonych dużymi dawkami i zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu podawania leku. W niektórych przypadkach

w wywiadzie występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej występujące zachowania kompulsywne (patrz punkt 4.8).

Nie należy stosować ropinirolu do leczenia poneuroleptycznej akatyzji, tazykinezji (spowodowany neuroleptykiem przymus chodzenia) lub wtórnego zespołu niespokojnych nóg (na przykład spowodowanego niewydolnością nerek, niedokrwistością z niedoboru żelaza lub ciążą).

Paradoksalne nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg opisywane jako augmentacja (wcześniejszy początek wystąpienia objawów, zwiększona intensywność lub rozprzestrzenienie się objawów na niedotknięte nimi wcześniej kończyny) lub efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem (przesunięciu objawów na godziny wczesnoporanne) opisywane było w trakcie leczenia ropinirolem. Jeśli wystąpi pogorszenie, należy ocenić zasadność leczenia ropinirolem i rozważyć dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

W związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia ropinirolem pacjentów z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego (zwłaszcza niewydolnością krążenia wieńcowego).

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

Produkt zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem izoenzymu CYP 1A2, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny. Z tego powodu nie jest spodziewane, by ropinirol wpływał na metabolizm innych leków metabolizowanych przez izoenzym CYP 1A2.

W oparciu o dane z badań *in vitro* ropinirol stosowany w dawkach terapeutycznych ma potencjalnie mały wpływ hamujący na cytochrom P450. Stąd ropinirol prawdopodobnie nie wpływa na farmakokinetykę innych leków poprzez działanie na cytochrom P450.

Palenie tytoniu indukuje metabolizm z udziałem izoenzymu CYP 1A2, dlatego jeśli pacjent podczas leczenia ropinirolem przerwał lub rozpoczął palenie tytoniu, może być wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentek, u których jest już prowadzona 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.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub ropinirolem i domperydinem (lek stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), powodujących konieczność dostosowania dawek któregośkolwiek z leków. Domperydin przeciwdziała obwodowemu dopaminergicznemu działaniu ropinirolu i nie przenika przez barierę krew-mózg. Stąd jego wartość jako leku przeciwwymiotnego u pacjentów leczonych ośrodkowo działającymi agonistami dopaminy.

Leki neuroleptyczne i inne środki z grupy antagonistów dopaminy działających ośrodkowo, np. sulpiryd czy metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność działania ropinirolu i w związku z tym, jednoczesne stosowanie tych leków z ropinirolem nie jest wskazane.

W badaniach pacjentów z chorobą Parkinsona jednocześnie przyjmujących digoksynę, nie zaobserwowano interakcji powodujących konieczność dostosowania dawek.

Brak danych dotyczących interakcji ropinirolu z alkoholem. Tak jak w przypadku innych substancji działających na centralny układ nerwowy, pacjenci powinni być przestrzegani przed przyjmowaniem ropinirolu z alkoholem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak 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, zaleca się nie stosować ropinirolu w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

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

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 powstrzymania się od prowadzenia pojazdów 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 wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania.

Częstość wstępowania działań niepożądanych określono w następujący sposób:

- bardzo często (>1/10),
- często (>1/100, <1/10),
- niezbyt często (>1/1000, <1/100),

- rzadko ($>1/10000$, $<1/1000$),
- bardzo rzadko ($<1/10000$),
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane w obrębie każdego zakresu częstości występowania przedstawiono według malejącej ciężkości.

Stosowanie ropinirolu w chorobie Parkinsona

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

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobą Parkinsona przyjmujących ropinirol w monoterapii i terapii skojarzonej w dawkach do 24 mg na dobę o częstości przewyższającej placebo opisano poniżej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)

Zaburzenia psychiczne

Często: omamy

Niezbyt często: reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja

Zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard, patologiczna aktywność seksualna i zwiększone libido były zgłaszane w raportach postmarketingowych (patrz punkt 4.4).

Terapia skojarzona w badaniach klinicznych:

Często: splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: senność

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: niepohamowana senność w ciągu dnia, nagłe napady snu.
Stosowanie ropinirolu jest związane z występowaniem senności i niezbyt często z niepohamowaną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu.

Monoterapia w badaniach klinicznych:

Bardzo często: omdlenie.

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, niedociśnienie ortostatyczne.

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

Częstość nieznana: reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania

Monoterapia w badaniach klinicznych:

Często: obrzęk nóg

Stosowanie ropinirolu w zespole 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 działań niepożądanych kilku pacjentów przerwało udział w badaniach.

Poniżej przedstawiono listę działań niepożądanych zgłaszanych podczas trwających 12 tygodni badań klinicznych z częstością $\geq 1,0\%$ powyżej wskaźnika placebo lub zgłaszanych niezbyt często, ale znanych jako efekt działania ropinirolu.

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: omdlenie, senność, zawroty głowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: wymioty, nudności

Często: ból brzucha

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Inne badania w zespole niespokojnych nóg

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Augmentacja, efekt z odbicia występujący wczesnym rankiem
(patrz punkt 4.4.)

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią znaczące 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 domperidon, które nie są ośrodkowymi aktywnymi antagonistami dopaminy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
(aktualny adres i nr telefonu URPL)
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są 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 prążkowie.

Choroba Parkinsona

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Zespół niespokojnych nóg

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

PARSONIL powinien być stosowany tylko w idiopatycznym zespole niespokojnych nóg o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z bezsennością oraz ciężkim dyskomfortem w obrębie kończyn.

W czterech 12 tygodniowych badaniach dotyczących skuteczności ropinirolu pacjenci z zespołem niespokojnych nóg w sposób losowy byli przydzielani do grupy otrzymujących ropinirol lub placebo. Wyniki skali IRLS (skala nasilenia objawów zespołu niespokojnych nóg; ang. *International Restless Legs Severity Scale*) uzyskane w 12 tygodniu badania porównywane były z wynikami początkowymi. Średnia dawka ropinirolu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg wynosiła 2,0 mg na dobę. W połączonej analizie wyników z przeprowadzonych czterech 12 tygodniowych badań u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg skorygowana różnica zmiany całkowitego wyniku początkowego w skali IRLS w stosunku do całkowitego wyniku w skali IRLS w 12 tygodniu obserwacji z zastosowaniem zasady „ostatnia obserwacja przeniesiona dalej” (LOCF; ang. *last observation carried forward*) dla populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem; ang. *intent-to-treat*) wynosiła -4,0 punkty (95% CI -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; średnia liczba punktów w skali IRLS na początku badania i w 12 tygodniu LOCF: grupa ropinirolu 28,4 i 13,5; grupa placebo 28,2 i 17,4).

W grupie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg przeprowadzono 12 tygodniowe, kontrolowane placebo badanie polisomnograficzne oceniające wpływ leczenia ropinirolem na okresowe ruchy nóg podczas snu. Obserwowano znaczące statystycznie różnice pomiędzy grupą leczoną ropinirolem i placebo między początkową oceną okresowych ruchów nóg podczas snu i oceną w 12 tygodniu badania.

Mimo że brak wystarczająco odpowiednich danych wykazujących długoterminową skuteczność ropinirolu w leczeniu zespołu niespokojnych nóg, u pacjentów kontynuujących przyjmowanie ropinirolu podczas trwającego 36 tygodni badania wskaźnik nawrotów był znacząco niższy w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (33% versus 58%; $p = 0,0156$).

Połączona analiza danych pochodzących z czterech 12 tygodniowych, kontrolowanych placebo badań dotyczących pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zespołem niespokojnych nóg, wskazuje, że pacjenci leczeni ropinirolem zgłaszali znaczącą poprawę w porównaniu do grupy placebo w zakresie parametrów skali Medical Outcome Study Sleep Scale (wyniki w zakresie 0-100 z wyjątkiem ilości snu). Skorygowana różnica pomiędzy grupą ropinirolu a grupą placebo wynosiła: zaburzenia snu -15,2 (95% CI -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), ilość snu 0,7 godziny (95% CI 0,49; 0,94; $p < 0,0001$), adekwatność snu 18,6 (95% CI 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) i senność w ciągu dnia -7,5 (95% CI -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Nie można wykluczyć zjawiska z odbicia po zakończeniu leczenia ropinirolem. W badaniach klinicznych, mimo że średni całkowity wynik w skali IRLS 7-10 dni po odstawieniu leczenia był wyższy w grupie pacjentów leczonych ropinirolem niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, nasilenie objawów występujących po przerwaniu leczenia u pacjentów stosujących ropinirol nie przekroczyło wyjściowego (ocena na początku badania) nasilenia objawów u tych pacjentów.

Większość pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych było rasy kaukaskiej.

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 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 ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) jest szybko wchłaniany i osiąga maksymalne stężenie po około 1,5 godziny od podania leku (wartość środkowa). Wysokotłuszczowy posiłek powoduje zmniejszenie szybkości wchłaniania ropinirolu, wykazane poprzez zwiększenie T_{max} (wartość środkowa) o 2,6 godziny oraz zmniejszenie C_{max} (wartość przeciętna) o 25%.

Dystrybucja

Ropinirol wiąże się z białkami osocza w małym stopniu (10 – 40%).

W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7-8 l/kg).

Metabolizm

Ropinirol metabolizowany jest głównie poprzez metabolizm oksydacyjny za pomocą izoenzymu CYP1A2 cytochromu P450. Metabolity ropinirolu wydalane są głównie 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 dużego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. Zwiększenie ogólnej ekspozycji (C_{max} oraz AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększania dawki w zakresie terapeutycznym. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po pojedynczym jak również po wielokrotnym doustnym podaniu ropinirolu. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Liniowość

Farmakokinetyka ropinirolu (C_{max} i AUC) jest ogólnie liniowa w zakresie dawek 0,25 mg – 4 mg, po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym.

Charakterystyka szczególnych populacji

Klirens ropinirolu po podaniu doustnym u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub powyżej) ulega zmniejszeniu o około 15% w porównaniu do pacjentów młodszych.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu.

U pacjentów z krańcową 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 grupie pacjentów z zespołem niespokojnych nóg zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 3 mg na dobę, a w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona do 18 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Populacja pediatryczna

Ograniczone dane farmakokinetyczne uzyskane u młodzieży (12-17 lat, n=9) wykazały, że ustrojowa ekspozycja po jednokrotnym podaniu dawek 0,125 mg i 0,25 mg była podobna do zaobserwowanej u dorosłych (patrz także punkt 4.2, podpunkt „Dzieci i młodzież”).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika przede wszystkim 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 największej dawki ropinirolu (50 mg/kg mc./dobę) obserwowano degeneracje siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

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

Rakotwórczość

W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych u myszy i szczurów, z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg mc./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.

Toksyczność reprodukcyjna

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

Farmakologia bezpieczeństwa

Badania *in vitro* wykazały, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG.

Wartość IC₅₀ jest 5-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów z chorobą Parkinsona, przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg na dobę) – patrz punkt 5.1.

Wartość IC₅₀ jest 30-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg, przyjmujących największą zalecaną dawkę (4 mg na dobę) – patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

PARSONIL, 0,25 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

PARSONIL, 0,5 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Tlenek żelaza żółty (E172)
Tlenek żelaza czarny (E172)

PARSONIL, 1 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Indygotyna, lak (E132)
Tartrazyna, lak (E102)

PARSONIL, 2 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Tlenek żelaza żółty (E172)
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Tlenek żelaza czarny (E172)

PARSONIL, 5 mg, tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk

Indygotyna, lak (E132)

Czerwień koszenilowa, lak (E124)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blistry perforowane OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

PARSONIL, 0,25 mg, tabletki powlekane

21 tabletek powlekanych

126 tabletek powlekanych

210 tabletek powlekanych

PARSONIL, 0,5 mg, tabletki powlekane

21 tabletek powlekanych

PARSONIL, 1 mg, tabletki powlekane

21 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

PARSONIL, 2 mg, tabletki powlekane

21 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

PARSONIL, 5 mg, tabletki powlekane

21 tabletek powlekanych

84 tabletki powlekane

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PARSONIL, 0,25 mg, tabletki powlekane:
PARSONIL, 0,5 mg, tabletki powlekane:
PARSONIL, 1 mg, tabletki powlekane:
PARSONIL, 2 mg, tabletki powlekane:
PARSONIL, 5 mg, tabletki powlekane:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....