

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ropinirole Aurobindo, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ropinirole Aurobindo, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Ropinirole Aurobindo, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1,8 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci chlorowodoru).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 0,81 mg żółcieni pomarańczowej FCF, w postaci laku (E 110).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki $6,8 \pm 0,1$ mm.

4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: jasnobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm.

8 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ 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 lewodopy;
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie - wyłączenie“).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli

Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Ropinirole Aurobindo należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. (patrz punkt 5.2).

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Ropinirole Aurobindo należy połykać w całości, nie można ich żuć, rozkruszać ani przełamywać.

Rozpoczęcie leczenia

Dawka początkowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; dawkę należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę począwszy od drugiego tygodnia leczenia. 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 raz na dobę, u których wystąpiły działania niepożądane, których nie są w stanie znieść, 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 otrzymywać najniższą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewniającą opanowanie objawów.

Jeżeli podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobową może być zwiększana o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych, aż do uzyskania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Jeżeli podczas stosowania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nadal nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobową może być zwiększana o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka dobową ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 24 mg.

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

Jeżeli leczenie zostało przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia poprzez stopniowe zwiększanie dawek (patrz wyżej).

W przypadku stosowania produktu Ropinirole Aurobindo tabletki o przedłużonym uwalnianiu 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 30% u pacjentów stosujących jednocześnie produkt Ropinirole Aurobindo tabletki o przedłużonym uwalnianiu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, stosujących produkt Ropinirole Aurobindo tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu Ropinirole Aurobindo tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

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

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

Zmiana leczenia z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia ropinirolem tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie ropinirolem tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawka ropinirolu tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna zostać ustalona na podstawie całkowitej dobowej dawki

ropinirolu tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) stosowanej przez pacjenta. Poniższa tabela przedstawia zalecane dawki ropinirolu tabletki o przedłużonym uwalnianiu dla pacjentów zmieniających leczenie z leczenia ropinirolem tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu):

Ropinirol tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) Całkowita dawka dobową (mg)	Ropinirol 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 na leczenie ropinirolem tabletki o przedłużonym uwalnianiu, dawka może być dostosowana, w zależności od reakcji na leczenie (patrz wyżej „Rozpoczynanie leczenia” i „Schemat leczenia”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania ropinirolu tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

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. U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej można rozważyć wolniejsze zwiększanie i dostosowanie dawki w czasie rozpoczynania leczenia.

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 ropinirolu powinna wynosić 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka ropinirolu 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 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.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) u pacjentów, którzy nie są podawani regularnym hemodializom.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i 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 powyższych objawach i należy doradzić im zachowanie ostrożności podczas kierowania pojazdami lub podczas obsługi maszyn w trakcie leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami lub obsługi maszyn. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

W przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego odnotowywano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny. Dlatego też zaleca się aby produkt odstawić stopniowo (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Pacjenci i ich opiekunowie powinni być świadomi, że behawioralne objawy zaburzenia kontroli impulsów w tym patologiczny hazard, wzmożone libido i hiperseksualność, wydatki kompulsywne lub zakupy, niepohamowany apetyt i kompulsywne jedzenie może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszenie dawki, jeśli wystąpią takie objawy.

Te zaburzenia były zgłaszane szczególnie w dużych dawkach i zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Czynniki ryzyka, takie jak historia kompulsywnych zachowań były obecne w niektórych przypadkach (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych) zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia, w związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, stąd jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

Ropinirole Aurobindo, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi wrodzonymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ropinirole Aurobindo, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera barwnik, żółcień pomarańczową (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Neuroleptyki oraz inni ośrodkowo działający antagoniści dopaminy, m.in. sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność działania 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, u których jest już prowadzona hormonalna terapi 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.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badanie farmakokinetyczne [stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg trzy razy na dobę] przeprowadzone 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 CYP1A2 np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem [stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg trzy razy na dobę] a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, stąd jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 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.

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

Brak jest danych o wpływie 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 powstrzymania 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), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane 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 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 ($< 1/10000$), nieznana (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.

Działania niepożądane stwierdzone w trakcie badań klinicznych, w których zastosowano produkt Ropinirole Aurobindo tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu choroby Parkinsona, w dawkach do 24 mg na dobę.

	<u>Monoterapia</u>	<u>Terapia skojarzona</u>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	Omamy	Omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Senność	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).
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)	Senność, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Często		Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, 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

Poza wymienionymi powyżej działaniami niepożądanymi, następujące zdarzenia stwierdzono w trakcie badań klinicznych, w których zastosowano ropinirol tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) w leczeniu choroby Parkinsona (w dawkach do 24 mg na dobę) i (lub) na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.

	<u>Monoterapia</u>	<u>Terapia skojarzona</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd).	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często		Splątanie
Niezbyt często	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.
Nie znana	Zaburzenia panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard i patologiczna aktywność seksualna oraz zwiększone libido seksualna były zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu (patrz punkt 4.4), Zespół dysregulacji dopaminergicznej.	

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Omdlenie	Senność
Niezbyt często	Nagłe napady snu, niepohamowana senność w ciągu dnia	Nagłe napady snu, niepohamowana senność w ciągu dnia
	Stosowanie ropinirolu jest związane z występowaniem senności i niezbyt często niepohamowaną sennością w ciągu dnia i nagłymi napadami snu.	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne lub niedociśnienie jest rzadko ciężkie	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często		Nudności
Często	Wymioty, zgaga, ból brzucha	Zgaga
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Nieznana	Reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	Obrzęk nóg	

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydatki lub zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne jedzenie może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolu. (patrz punkt 4.4. "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@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: Agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowie.

Ropinirol łagodzi efekty niedoboru dopaminy, charakterystycznego 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 krzyżowe badanie w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że ropinirol tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż ropinirol tabletki powlekane (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 tabletki o przedłużonym uwalnianiu a terapią z zastosowaniem ropinirolu tabletki (o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła -0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,51, 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, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, badanie grup równoległych zastosowania ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane leczeniem lewodopą, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamiennej 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, -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, 2,33], p<0,0001) oraz całkowitego czasu trwania okresu „włączenie” 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 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% do 57%). Po podaniu doustnym stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym działaniu zwiększa się powoli i osiąga C_{max} przeważnie w czasie od 6 do 10 godzin (wartość środkowa).

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 3,0 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania zdarzeń 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

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

Metabolizm

Ropinirol jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalone 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 podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym.

Obserwowano szeroką, 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 łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

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 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 reprodukcję

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 dwukrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi), zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg masy ciała na 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 maksymalnej 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: 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 masy ciała 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 jedyne zmiany związane z stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga i gruczołak 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.

Farmakologia bezpieczeństwa

Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC₅₀ jest 5-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg na dobę), patrz punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Sodu laurylosiarczan

Kopowidon

Otoczka:

Ropinirole Aurobindo, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Triacetyna

Ropinirole Aurobindo, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Indygotyna (E 132)

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Ropinirole Aurobindo, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

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 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ropinirole Aurobindo białe nieprzezroczyste tabletki o przedłużonym uwalnianiu dostępne w blistrach z folii PVC/PCTFE/Aluminium.

Ropinirole Aurobindo, 2 mg, tabletki

Wielkości opakowań: 28, 30, 42 i 84

Ropinirole Aurobindo, 4 mg lub 8 mg, tabletki

Wielkości opakowań: 28, 30 i 84

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO