

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repirol SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Repirol SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Repirol SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodorku).

Każda tabletka zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodorku).

Każda tabletka zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 2 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,800 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka 4 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,8100 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki 2 mg o przedłużonym uwalnianiu: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe o średnicy $6,8 \pm 0,1$ mm i grubości $5,5 \pm 0,2$ mm.

Tabletki 4 mg o przedłużonym uwalnianiu: jasnobrązowe, owalne, obustronnie wypukłe o średnicy $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm i grubości $5,3 \pm 0,2$ mm.

Tabletki 8 mg o przedłużonym uwalnianiu: czerwone, owalne, obustronnie wypukłe o średnicy $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm grubości $5,2 \pm 0,2$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

- leczenie początkowe w monoterapii w celu opóźnienia wprowadzenia do leczenia lewodopą;
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresach choroby, kiedy działanie lewodopą 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

Dawkowanie

Dorośli

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

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. Odpowiedź na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Pacjenci rozpoczynający leczenie ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu od dawki 2 mg raz na dobę, u których wystąpią działania niepożądane i brak tolerancji tych działań niepożądanych, 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 kontrolowanie objawów.

Jeżeli podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nie uzyska się wystarczającej kontroli objawów lub nie będzie ona utrzymywana, dawka dobową może być zwiększana o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych aż do osiągnięcia 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 uzyska się wystarczającej kontroli objawów lub nie będzie ona utrzymywana, dawka dobową może być zwiększana o 2 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, niezbędnej do osiągnięcia zalecanej dawki, poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

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

W przypadku stosowania produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu uzupełniającym terapię z zastosowaniem lewodopy może zaistnieć możliwość stopniowego zmniejszenia dawki lewodopy w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie. W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 30% u pacjentów stosujących jednocześnie ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. W przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, u których stosuje się produkt Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zmiany terapii z zastosowaniem innego leku z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem należy przed wprowadzeniem ropinirolu zastosować się do zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących zasad odstawienia danego leku.

Podobnie jak przypadku innych agonistów dopaminy ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo poprzez zmniejszanie podawanej w ciągu doby dawki leku przez okres jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na terapię z zastosowaniem produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na terapię z zastosowaniem produktu Repirol SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawka produktu Repirol SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu powinna zostać ustalona na podstawie całkowitej dawki dobowej ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) stosowanej wcześniej przez pacjenta. W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawki produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu dla pacjentów zmieniających terapię z leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu).

Zmiana leczenia ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na terapię z zastosowaniem produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

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

Po zmianie leczenia na terapię z zastosowaniem produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi terapeutycznej (patrz „Rozpoczęcie leczenia” oraz „Schemat leczenia” powyżej).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Pomimo iż dostosowywanie dawki nie jest konieczne, dawkę ropinirolu należy zwiększać stopniowo i ściśle obserwować pacjenta pod kątem tolerancji leku, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki w trakcie rozpoczynania terapii.

Pacjenci z zaburzeniami 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.

W badaniu dotyczącym stosowania ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (poddawanych hemodializie) wykazano, że u tych pacjentów dawkę należy dostosowywać w następujący sposób: zalecana początkowa dawka produktu Repirol SR wynosi 2 mg raz na dobę.

Późniejsze zwiększanie dawki należy ustalić w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia. U pacjentów regularnie poddawanych hemodializie zalecana maksymalna dawka produktu Repirol SR wynosi 18 mg na dobę. Po hemodializie nie jest konieczne podawanie dawki uzupełniającej (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) niepoddawanych regularnej hemodializie.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Repirol SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

Produkt Repirol SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości – nie należy ich żuć, rozkruszać ani przełamywać.

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 stosowania regularnej hemodializy.
- Zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, wiązano z występowaniem senności i przypadków nagłych napadów snu. Zgłaszano wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o powyższych objawach i zalecić zachowanie ostrożności podczas kierowania pojazdami mechanicznymi lub podczas obsługi maszyn w trakcie leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) nagły napad snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami mechanicznymi oraz obsługi maszyn. Można rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi oraz pacjenci z tego typu zaburzeniami w wywiadzie powinni być leczeni agonistami dopaminy tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia kontroli impulsów

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Po nagłym przerwaniu terapii dopaminergicznej zgłaszano objawy sugerujące złośliwy zespół neuroleptyczny. Z tego względu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (DAWS, ang. dopamine agonist withdrawal syndrome)

Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu, notowano zespół DAWS (patrz punkt 4.8). Aby przerwać leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane świadczą o tym, że u pacjentów z zaburzeniami panowania nad popędami i u otrzymujących duże dawki dobowe i (lub) duże łączne dawki agonistów dopaminy może występować większe ryzyko wystąpienia zespołu DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, lęk, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból i nie ustępują po podaniu lewodopy. Przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki i zaprzestaniem przyjmowania ropinirolu należy poinformować pacjenta o możliwych objawach odstawienia. Podczas stopniowego zmniejszania dawki i zaprzestawania przyjmowania ropinirolu pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli wystąpią ciężkie i (lub) utrzymujące się objawy odstawienia, można rozważyć ponowne podawanie przez pewien czas ropinirolu w najmniejszej skutecznej dawce.

Omamy

Omamy są znanymi działaniami niepożądanymi, występującymi podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia omamów.

Tabletki produktu Repirol SR uwalniają lek przez 24 godziny. W przypadku przyspieszenia pasażu jelitowego może wystąpić ryzyko niepełnego uwolnienia leku i wydalenia jego pozostałości z kałem.

W związku z ryzykiem niedociśnienia zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia ropinirolem, u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie w przypadku niewydolności krążenia wieńcowego).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Repirol SR, 2 mg:

Repirol SR, 2 mg zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Repirol SR, 4 mg:

Repirol SR, 4 mg zawiera żółcień pomarańczową (E110), która 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, które wymagałyby dostosowania dawek tych produktów leczniczych.

Leki neuroleptyczne i inne leki z grupy antagonistów dopaminy działających ośrodkowo, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność ropinirolu i z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków i ropinirolu.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza (HTZ), leczenie ropinirolem może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Natomiast, gdy HTZ zostanie przerwana lub rozpoczęta podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. W badaniu farmakokinetyki (w którym stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg trzy razy na dobę) z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona wykazano, że cyprofloksacyna zwiększa wartość C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co powoduje

potencjalne ryzyko działań niepożądanych. Z tego względu u pacjentów już otrzymujących ropinirol może zająć konieczność dostosowania jego dawki w przypadku włączenia lub odstawienia leków hamujących CYP1A2, np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

W badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w którym stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona nie wykazano zmian zarówno w farmakokinetyce ropinirolu, jak i teofiliny.

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

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K oraz ropinirol zgłaszano przypadki zaburzonych wyników badania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR). Pacjentom takim należy zapewnić wzmożone monitorowanie kliniczne i biologiczne (INR).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu w czasie ciąży, jeśli potencjalne korzyści dla pacjentki nie przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Wykazano, że pochodne ropinirolu przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ropinirolu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią, ponieważ może on hamować laktację.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu ropinirolu na płodność u ludzi.

Obserwowano wpływ na implantację zarodka w badaniach płodności u samic szczurów, ale nie obserwowano wpływu na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ropinirol SR wywiera istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narazić ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), do czasu gdy tego rodzaju nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymienione zostały działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania oraz w zależności od tego, czy w trakcie badań klinicznych produkt stosowany był w monoterapii czy też w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem lewodopy.

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

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

Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku były zgłaszane podczas badań klinicznych dotyczących choroby Parkinsona, w których stosowano ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach do 24 mg na dobę, lub w raportach postmarketingowych.

	W monoterapii	W leczeniu skojarzonym
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
Nieznana	reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	omamy	
		splątanie
Niezbyt często	reakcje psychotyczne (inne niż omamy), w tym majaczenie, urojenia, paranoja	
Nieznana	u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem Repirol SR, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub zakupy oraz kompulsywne i napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).	
	agresja*	
	zespół dysregulacji dopaminergicznej	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	senność	senność**
	omdlenia	dyskinezy***
Często	zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe napady snu	
Niezbyt często	nadmierna senność w ciągu dnia	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Często		niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		

Niezbyt często	Czkawka	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	nudności	nudności****
Często	zaparcia, zgaga	
	wymioty, bóle brzucha	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Nieznana	reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		
Częstość nieznana	Spontaniczna erekcja	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	obrzęki obwodowe	
	obrzęk kończyn dolnych	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból.	

*Agresja wiązała się z reakcjami psychotycznymi oraz z objawami kompulsywnymi.

** Senność obserwowano bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym i często w badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym.

***U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona dyskinezy mogą występować w fazie początkowego stopniowego zwiększania dawek ropinirolu. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może prowadzić do poprawy dyskinez (patrz punkt 4.2).

** Nudności obserwowano bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym i często w badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu wspomagającym.

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolu, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4.).

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 do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te można złagodzić poprzez odpowiednie leczenie antagonistami dopaminy, takimi jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04

Mechanizm działania

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

Poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu ropinirol łagodzi skutki niedoboru dopaminy występującego w chorobie Parkinsona.

Działając na podwzgórze i przysadkę mózgową, ropinirol hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 36 tygodni 3-etapowym badaniu w układzie krzyżowym z podwójnie ślepą próbą dotyczącym monoterapii, przeprowadzonym z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazano, 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” (ang. Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – UPDRS motor score). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej UPDRS. Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy działaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i działaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) wynosiła -0,7 punktu; 95% CI: -1,51; 0,10; $p = 0,0842$).

Po zmianie leczenia na terapię z zastosowaniem alternatywnej postaci leku w podobnej dawce w ciągu jednej doby nie wykazano różnicy pod względem profilu działań niepożądanych, a dostosowanie dawki było konieczne w przypadku mniej niż 3% pacjentów (wszystkie dawki leku zwiększono o jeden poziom; żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki).

W trwającym 24 tygodnie badaniu oceniającym ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym w grupach równoległych z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane podczas stosowania lewodopy, wykazano klinicznie znaczącą i statystycznie istotną wyższość ropinirolu nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – zmiany czasu trwania fazy „wyłączenia”(off) w stosunku do wartości wyjściowych. Wykazana średnia różnica wynosiła -1,7 godziny (95% CI: -2,34, -1,09; $p < 0,0001$). Wynik ten został poparty przez wartości drugorzędowych parametrów skuteczności – zmianą całkowitego czasu trwania fazy „włączenia”(on) w stosunku do wartości wyjściowych (+1,7 godziny; 95% CI: 1,06; 2,33; $p < 0,0001$) oraz całkowitego czasu trwania fazy „włączenia”(on) bez dokuczliwych dyskinez (+1,5 godziny; 95%, przedział ufności: 0,85; 2,13; $p < 0,0001$).

Nie wykazano zwiększenia w stosunku do wartości wyjściowych czasu trwania fazy „włączenia”(on) z występowaniem dokuczliwych dyskinez, zarówno na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów, jak i według wyników oceny UPDRS.

Badanie dotyczące wpływu ropinirolu na repolaryzację mięśnia sercowego

W dokładnym badaniu dotyczącym odstępu QT u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej otrzymujących ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach wynoszących 0,5; 1; 2 i 4 mg raz na dobę wykazano, że w porównaniu z placebo maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT po zastosowaniu dawki 1 mg wynosi 3,46 milisekundy (estymacja punktowa). Górna granica 95 % jednostronnego przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła poniżej 7,5 milisekundy. Nie oceniano w sposób systematyczny efektu działania ropinirolu po zastosowaniu większych dawek.

Dostępne dane kliniczne uzyskane w dokładnym badaniu odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. Nie można wykluczyć ryzyka wydłużenia odstępu QT, ponieważ nie przeprowadzono dokładnego badania dotyczącego odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36–57%). Po podaniu doustnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jego stężenie w osoczu powoli się zwiększa, mediana czasu do osiągnięcia wartości C_{max} wynosi przeważnie od 6 do 10 godzin.

W badaniu stanu stacjonarnego leku u pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 12 mg raz na dobę wykazano, że wysokotłuszczowy posiłek spowodował zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na ropinirol wyrażone poprzez wzrost AUC o średnio 20% i wzrost C_{max} o średnio 44%. Wartość T_{max} uległa opóźnieniu o 3,0 godziny. Mało prawdopodobne jest jednak, aby zmiany te były istotne klinicznie (np. powodowały zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych).

Ogólnoustrojowa ekspozycja na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest porównywalna z ekspozycją na ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

Dystrybucja

Ropinirol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (10–40%). Ze względu na dużą lipofilność ropinirol cechuje duża objętość dystrybucji (około 7 l/kg).

Metabolizm

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

Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia obwodowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. Ogólnoustrojowa ekspozycja (C_{max} oraz AUC) na ropinirol zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do zwiększenia dawki w zakresie terapeutycznym.

Nie zaobserwowano zmiany klirensu ropinirolu zarówno po jednorazowym, jak i wielokrotnym podaniu doustnym. Obserwowano dużą międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych. Po podaniu ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym międzyosobnicza zmienność w C_{max} wynosiła od 30% do 55%, natomiast dla AUC – od 40% do 70%.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano zmian farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona i zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek regularnie poddawanych hemodializie klirens ropinirolu po podaniu doustnym zmniejsza się o około 30%. Po podaniu doustnym zmniejszył się

także klirens metabolitów SKF-104557 oraz SKF-89124 o odpowiednio około 80% i 60%. Z tego względu zalecana maksymalna dawka u tych pacjentów z chorobą Parkinsona jest ograniczona do 18 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach nad płodnością u samic szczurów obserwowano wpływ na implantację, związany z obniżeniem stężenia prolaktyny przez ropinirol. Należy zwrócić uwagę, że prolaktyna nie jest niezbędna do zagnieżdżenia zarodka u ludzi.

Podawanie ropinirolu szczurom w ciąży, w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg masy ciała na dobę (średnie AUC u szczurów jest około 2-krotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka – MRHD, ang. *Maximum Recommended Human Dose*), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg masy ciała na dobę (około 3 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (około 5 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (około 4 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) ani wpływu na organogenezę u królików podczas podawania samego ropinirolu w dawce 20 mg/kg (9,5-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg (4,8-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD) w połączeniu z doustnie podawaną L-dopą było związane z częstszym występowaniem i wyższym stopieniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy..

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego aktywności farmakologicznej: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniu długoterminowym z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

Nie zaobserwowano genotoksyczności w standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Działanie rakotwórcze

W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg masy ciała na dobę nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynemię. Zmiany te uważane są za swoiste gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Amonioowego metakrylanu kopolimer typ B
Hypromeloza (E464)
Sodu laurylosiarczan
Kopowidon
Magnezu stearynian (E572)

2 mg otoczka:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

4 mg otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza (E464)
Makrogol 400
Indygotyna, lak (E 132)
Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)

8 mg otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza (E 464)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Butelka z HDPE: okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Repirol SR jest dostarczany w blistrach PVC/PCTFE/Aluminium oraz w butelkach z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym oraz środkiem pochłaniającym wilgoć.

Wielkości opakowań:

Tabletki 2 mg, 4 mg, 8 mg:

Blister: 21, 28, 42, 56, 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Butelka: 21, 28, 42, 56, 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Repirol SR, 2 mg 20217

Repirol SR, 4 mg 20218

Repirol SR, 8 mg 20219

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

Repirol SR, 2 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 06.06.2012.
Data ostatniego przedłużenie pozwolenia 19.12.2014

Repirol SR, 4 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 06.06.2012.
Data ostatniego przedłużenie pozwolenia 19.12.2014

Repirol SR, 8 mg Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 06.06.2012.
Data ostatniego przedłużenie pozwolenia 19.12.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.08.2020