

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ceurolex SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ceurolex SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Ceurolex SR, 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: 1,71 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 0,81 mg żółcień pomarańczowa (E110).

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 o średnicy $6,8 \pm 0,1$ mm i grubości $5,5 \pm 0,2$ mm.

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

8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm i 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, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopy,
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, gdy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne i pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (tzw. efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

Ceurolex SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości. Tabletek nie wolno żuć, kruszyć ani dzielić.

Rozpoczęcie leczenia

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

Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię ropinirolem od dawki 2 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, u których wystąpią uciążliwe 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

Terapię należy kontynuować, stosując najmniejszą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu umożliwiającą kontrolę objawów klinicznych.

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

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

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

Jeśli terapia zostanie przerwana na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ze stopniowym zwiększaniem dawki leku aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej (patrz powyżej).

Stosowanie produktu Ceurolex SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą może umożliwić stopniowe zmniejszenie dawki lewodopy, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie. W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących równocześnie ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu udało się stopniowo zmniejszyć dawkę lewodopy o około 30%. W zaawansowanej chorobie Parkinsona w leczeniu skojarzonym z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu Ceurolex SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

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

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

Zmiana z terapii z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawkę ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o przedłużonym uwalnianiu) wylicza się w oparciu o całkowitą dobową dawkę ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, którą chory

przyjmował dotychczas. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów stosujących uprzednio ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu):

Tabela 1. Zmiana z terapii z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) Całkowita dawka dobową (mg)	Ropinirol w postaci tabletek 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 terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu całkowita dawka dobową może być dostosowana, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie (patrz powyżej „Rozpoczynanie leczenia” oraz „Schemat leczenia”).

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Mimo że dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawka ropinirolu powinna być dobrana indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

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

Badania dotyczące stosowania ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (u pacjentów poddawanych hemodializie) wykazały, że dostosowanie dawki u tych pacjentów jest wymagane w następujący sposób: zalecana dawka początkowa ropinirolu wynosi 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększenie dawki powinno być oparte na tolerancji i skuteczności. Zalecana dawka maksymalna ropinirolu wynosi 18 mg na dobę u pacjentów otrzymujących regularne hemodializy. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1

- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) bez regularnych hemodializ
- zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i epizody nagłego zasypiania

Stosowanie ropinirolu wiązało się z sennością oraz występowaniem nagłych napadów snu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Odnotowywano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek objawów ostrzegawczych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy uprzedzić o takiej możliwości i zalecić zachowanie szczególnej ostrożności przy prowadzeniu pojazdów mechanicznych lub obsłudze urządzeń w ruchu podczas terapii ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługi urządzeń w ruchu. U tych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub całkowite zakończenie terapii.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne

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

Zaburzenia panowania nad popędami

Pacjentów należy monitorować czy nie występują u nich zaburzenia panowania nad popędami. Pacjentów oraz ich opiekunów należy uświadomić, że objawy zaburzeń panowania nad popędami, w tym patologiczny hazard, zwiększone libido, patologiczna aktywność seksualna, niepohamowana chęć wydawania pieniędzy i robienia zakupów, obżarstwo i przejadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu.

Mania

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem rozwoju manii. Należy poinformować pacjentów i opiekunów, że u pacjentów leczonych ropinirolem mogą wystąpić objawy manii z objawami zaburzeń kontroli impulsów lub bez nich. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki i (lub) stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Zgłaszano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego. Dlatego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2).

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

Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu, zgłaszano występowanie DAWS (patrz punkt 4.8). W celu przerwania leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane wskazują, że pacjenci z zaburzeniami kontroli impulsów i otrzymujący duże dawki dobowe i (lub) duże skumulowane dawki agonistów dopaminy mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból oraz brak reakcji na lewodopę. Należy poinformować pacjentów o potencjalnych objawach odstawienia przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki lub przerwaniem stosowania ropinirolu. Pacjentów należy ściśle monitorować podczas stopniowego zmniejszania dawki i przerywania leczenia. W razie ciężkich i (lub) utrzymujących się objawów odstawienia można rozważyć ponowne tymczasowe podawanie ropinirolu stosując najmniejszą skuteczną dawkę.

Omamy

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

Szybkie uwalnianie żołądkowo-jelitowe

Okres, w którym tabletki produktu leczniczego Ceurolex SR uwalniają środek leczniczy wynosi powyżej 24 godzin. W przypadku wystąpienia u pacjenta przyspieszonego pasażu żołądkowo – jelitowego, istnieje ryzyko niepełnego uwolnienia leku i wydalenia jego pozostałości wraz ze stolcem.

Niedociśnienie

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Ceurolex SR 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Ceurolex SR 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawiera także barwnik żółcien pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

Ceurolex SR 2 mg, 4 mg, 8 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Neuroleptyki oraz inne działające ośrodkowo leki z grupy antagonistów dopaminy, takie, jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszyć skuteczność ropinirolu, w związku, z czym należy unikać stosowania tych leków jednocześnie z ropinirolem.

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

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

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

Palenie tytoniu jest znanym czynnikiem hamującym metabolizm CYP1A2, dlatego u pacjentów rzucających palenie lub rozpoczynających palenie podczas leczenia ropinirolem, może być konieczne dostosowanie dawki.

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. Stężenie ropinirolu może się stopniowo zwiększać w trakcie ciąży (patrz punkt 5.2).

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

Karmienie piersią

Wykazano, że pochodne ropinirolu przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ropinirol może hamować laktację, w związku z tym nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących 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

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występują omamy, senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymywania się od prowadzenia pojazdów mechanicznych lub wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn) do czasu ustąpienia tego rodzaju dolegliwości (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszone działania niepożądane wymieniono poniżej i pogrupowano według układów i narządów, których dotyczyły, oraz częstości występowania (Tabela 2). Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą.

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

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

Tabela 2. Następujące działania niepożądane stwierdzono u pacjentów z chorobą Parkinsona w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu), w dawkach do 24 mg/dobę lub w doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>		
Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	Omamy	
		Dezorientacja

Niezbyt często	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja	
Częstość nieznana	Zaburzenia kontroli impulsów, patologiczny hazard, zwiększone libido, patologiczna aktywność seksualna, niepohamowana chęć wydawania pieniędzy i robienia zakupów, obżarstwo i przejadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem (patrz punkt 4.4).	
	Mania (patrz punkt 4.4)	
	Agresja*	
	Zespół rozregulowania dopaminy	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	Senność	Senność**
	Omdlenie	Dyskinezy***
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe napady snu	
Niezbyt często	Nadmierna senność w czasie 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	Zaparcie, zgaga	
	Wymioty, ból brzucha	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Częstość 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 nóg	
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.

***** Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Ropinirol działa na podwzgórze i przysadkę mózgową hamując wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na etapie pierwszorzędownego punktu oceny końcowej, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoczonej Skali Oceny Choroby Parkinsona” (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – UPDRS motor scale). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej UPDRS. Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu a terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła -0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,51, 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane leczeniem lewodopą, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamioną wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędownego

punktu oceny końcowej, określenia zmiany czasu trwania okresu „wyłączenie” 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 o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy. Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony. Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. Ryzyko wydłużenia odstępu QT nie może być wykluczone, ponieważ szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę nie zostały przeprowadzone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

W badaniu w stanie stacjonarnym u 25 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących 12 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, wysokotłuszczowy posiłek spowodował zwiększenie ogólnej ekspozycji na ropinirol wyrażonej poprzez średnio 20% zwiększenie AUC oraz średnio 44% zwiększenie C_{max} . T_{max} uległ opóźnieniu o 3,0 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

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

Metabolizm

Ropinirol metabolizowany jest 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 układowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin.

W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnej ekspozycji (C_{max} i AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększenia dawki. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano 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).

Ciąża

Przewiduje się, że fizjologiczne zmiany w ciąży (w tym zmniejszona aktywność CYP1A2) prowadzą stopniowo do zwiększonej ekspozycji ustrojowej u matki (patrz również punkt 4.6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ na rozrodczość

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 ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg/dobę (średnie AUC u szczurów w przybliżeniu dwukrotnie 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/dobę (w przybliżeniu trzykrotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu pięciokrotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu czterokrotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) ani wpływu na organogenezę u królików podczas podawania samego ropinirolu w dawce 20 mg/kg (60-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg (30-krotność średniego C_{max} u ludzi podczas stosowania MRHD) w połączeniu z doustnie podawaną L-dopą było związane z częstszym występowaniem i większym stopniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy.

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania farmakologicznego: zmiany zachowania, hiperprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg 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 jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu był rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hiperprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko gatunkowo swoiste i nie stanowią niebezpieczeństwa w przypadku klinicznego zastosowania ropinirolu.

Farmakologia bezpieczeństwa

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B)
Hydroksypropylometyloceluloza
Sodu laurylosiarczan
Kopowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Ceurolex SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

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

Ceurolex SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Hydroksypropylometyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Indygotyna (E 132)
Żółcień pomarańczowa (E 110)

Ceurolex SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Hydroksypropylometyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
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

3 lata

Po pierwszym otwarciu:
Butelka z HDPE: 90 dni.
Blister: Nie dotyczy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ceurolex SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Ceurolex SR jest dostępny w blistrach z folii PVC/PCTFE/Aluminium po 21, 28, 84 tabletek oraz w butelkach z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć po 84 tabletki.

Ceurolex SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Ceurolex SR jest dostępny w blistrach z folii PVC/PCTFE/Aluminium po 21, 28, 84 tabletek oraz w butelkach z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć po 84 tabletki.

Ceurolex SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Ceurolex SR jest dostępny w blistrach z folii PVC/PCTFE/Aluminium po 21, 28, 84 tabletek oraz w butelkach z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz ze środkiem pochłaniającym wilgoć po 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne 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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2 mg - Pozwolenie nr: 20979

4 mg - Pozwolenie nr: 20980

8 mg - Pozwolenie nr: 20981

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.02.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.02.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.01.2024