

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aparxon PR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 156,48 mg laktozy i 50 mg uwodornionego oleju rycynowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowe, owalne, dwuwypukłe, powlekane tabletki.

### 4. SZCZEGÓLNE 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.

Aparxon PR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę, każdego dnia o podobnej porze. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

##### *Rozpoczynanie 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 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 dawką 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 ropinirolu 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 ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

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 o przedłużonym uwalnianiu wylicza się w oparciu o całkowitą dobową dawkę ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (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):

#### *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 „Rozpocznienie 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 poniżej 18 roku życia.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej 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 powinny być oparte na tolerancji i skuteczności. Zalecana dawka maksymalna ropinirolu wynosi 18 mg / 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.

Aparxon PR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie wolno ich żuć, kruszyć, ani dzielić, ponieważ otoczka tabletki ma na celu zapewnienie przedłużonego uwalniania.

#### **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. Niezbyt często 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 obsługiwaniu urządzeń w ruchu podczas terapii ropinirolem.

Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów mechanicznych oraz obsługiwania 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 w kontrolowaniu odruchów

Należy obserwować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli odruchów. Należy uświadomić pacjentów i ich opiekunów o możliwości pojawienia się behawioralnych objawów zaburzenia kontroli odruchów w tym patologiczny hazard, zwiększone libido, nadaktywność seksualna, kompulsywne wydatki lub zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywny apetyt. Objawy te mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem. W przypadku wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki bądź odstawienie leku poprzez powolne zmniejszanie dawki.

#### 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/stopniowe odstawienie leku.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

#### Szybkie uwalnianie żołądkowo-jelitowe

Tabletki Aparxon PR są przeznaczone do uwalniania leku przez okres 24 godzin. W przypadku szybkiego pasażu żołądkowo-jelitowego istnieje ryzyko niecałkowitego uwolnienia leku i jego pozostałości w stolcu.

#### Niedociśnienie

Ze względu na ryzyko niedociśnienia zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi, szczególnie na początku leczenia, u pacjentów z ciężką chorobą układu krążenia (w szczególności z niewydolnością wieńcową).

#### Zespół odstawienia agonisty dopaminy (DAWS)

Zgłaszano przypadki zespołu DAWS z agonistami dopaminy, w tym z ropinirolem (patrz punkt 4.8). Aby przerwać leczenie u pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane sugerują, że pacjenci z zaburzeniami kontroli impulsów i ci, którzy otrzymują dużą dawkę dobową i / lub wysokie dawki skumulowane agonistów dopaminy mogą być bardziej narażeni na rozwój zespołu DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, lęk, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból oraz brak reakcji na lewodopę. Przed zmniejszeniem dawki i odstawieniem ropinirolu należy poinformować pacjentów o potencjalnych objawach odstawienia. Pacjentów należy ściśle monitorować podczas zmniejszania dawki i przerywania leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkich i / lub utrzymujących się objawów odstawienia można rozważyć tymczasowe ponowne podanie ropinirolu w najniższej skutecznej dawce.

#### Omamy

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

### Substancje pomocnicze

#### *Laktoza*

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### *Olej rycynowy*

Może powodować niestrawność i biegunkę.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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 chorych 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 pobudza metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może być konieczne ponowne dostosowanie dawki.

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K oraz ropinirol zgłaszano zaburzenia wyników badania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR). Pacjentom takim należy zapewnić wzmożoną obserwację INR.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży. Stężenie ropinirolu może stopniowo zwiększać się podczas 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.

#### Laktacja

Wykazano, że materiał związany z ropinirolem przenika do mleka karmiących szczurów. Nie wiadomo, czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Ropinirol może hamować laktację, w związku, z czym nie należy go stosować u kobiet karmiących.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. W badaniach płodności samic u szczurów zaobserwowano wpływ na implantację, ale nie zaobserwowano wpływu na płodność samców (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Aparxon PR wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Aparxon PR, u których występują omamy, senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania 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. 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.

Następujące działania niepożądane stwierdzono w trakcie badań klinicznych, w których ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) zastosowano w leczeniu choroby Parkinsona (w dawkach do 24 mg na dobę), bądź na podstawie raportów uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu:

	<b>Monoterapia</b>	<b>Terapia skojarzona</b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		
Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Często	Omamy	
		Splątanie
Niezbyt często	Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja	
Częstość nieznana	Zaburzenia kontroli impulsów: skłonność do patologicznego hazardu, zwiększenie libido, nadmierna aktywność seksualna (hiperseksualność), kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, gwałtowne objadanie się, jedzenie kompulsywne	

	mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem (patrz punkt 4.4).	
Częstość nieznana	Mania (patrz punkt 4.4), agresja <sup>1</sup> , zespół rozregulowania dopaminy	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bardzo często	Senność, omdlenie	Senność <sup>2</sup> , dyskineza <sup>3</sup>
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagle zasypianie	
Niezbyt często	Niepohamowana senność w ciągu dnia	
<b>Zaburzeni naczyniowe</b>		
Często		Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Częstość nieznana	Czkawka	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	Nudności	Nudności <sup>4</sup>
Często	Zaparcie, zgaga, wymioty, ból brzucha	Zaparcie, zgaga
	Wymioty, ból brzucha	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Częstość nieznana	Zaburzenia wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		
Częstość nieznana	Spontaniczna erekcja prącia	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Często	Obrzęk obwodowy	
	Obrzęk nóg	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy (w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból) <sup>5</sup>	

<sup>1</sup> Agresja była związana z reakcjami psychotycznymi jak również objawami kompulsywnymi.

<sup>2</sup> Senność była raportowana bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.

<sup>3</sup> U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w trakcie początkowego dobierania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).

<sup>4</sup> Nudności były raportowane bardzo często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.

<sup>5</sup> Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania 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 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  
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: leki przeciw chorobie Parkinsona, leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC04.

#### Mechanizm działania

Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminy D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowi. Ropinirol łagodzi efekty niedoboru dopaminy, charakterystycznego dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowi.

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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona” (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – UPDRS motor scale). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej UPDRS. Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu a terapią z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła -0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,51, 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 pierwszorzędowego 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 powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy. Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.

Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. Ryzyko wydłużenia odstępu QT nie może być wykluczone, ponieważ szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę nie zostały przeprowadzone.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

W badaniu w stanie stacjonarnym u 25 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących 12 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, wysokotłuszczowy posiłek spowodował zwiększenie ogólnej ekspozycji na ropinirol wyrażonej poprzez średnio 20% zwiększenie AUC oraz średnio 44% zwiększenie  $C_{max}$ .  $T_{max}$  uległ opóźnieniu o 3.0 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 7 l/kg).

### Biotransformacja

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

### Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia układuowego 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 międzypersonalną 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 zmiany fizjologiczne w ciąży (w tym zmniejszona aktywność CYP1A2) stopniowo doprowadzą do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na ropinirol u matki (patrz także punkt 4.6).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Wpływ na rozrodczość

W badaniach płodności u samic szczurów zaobserwowano wpływ na implantację ze względu na obniżające prolaktynę działanie ropinirolu. Należy zauważyć, że prolaktyna nie jest niezbędna do implantacji 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 AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD – ang. Maximum Recommended Human Dose)), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg/dobę (w przybliżeniu trzykrotnie większa wartość AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu pięciokrotnie większa wartość AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu czterokrotnie większa wartość AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) ani wpływu podczas organogenezy u królików podczas podawania w monoterapii w dawce 20 mg/kg (9,5-krotność średniego ludzkiego  $C_{max}$  przy maksymalnej zalecanej dawki u ludzi). Jednakże, ropinirol w dawce 10 mg/kg (4,8-krotność średniego  $C_{max}$  u człowieka przy maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) podawany królikom w skojarzeniu z doustną lewodopą powodował częstsze występowanie i nasilenie wad rozwojowych palców niż sama lewodopa.

### 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 gruczołek 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:

Hypromeloza  
Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karbomery 4,000 – 11,000 mPa.s  
Olej rycynowy uwodorniony  
Magnezu stearynian

*Otoczka:*

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

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowania zawierające 7, 21, 28, 42, 56, 84 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, które mogą być podzielne na dawki pojedyncze, w tekturowym pudełku.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18380

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-06-16

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2016-04-18

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2023-05-16