

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoRopin, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ApoRopin, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ApoRopin, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci ropinirolu chlorowodoru).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki 2 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 64,97 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 4 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 59,12 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki 8 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 55,88 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

ApoRopin, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Różowe, nakrapiane, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „2x” po jednej stronie.

ApoRopin, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Brazowe, nakrapiane, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „4x” po jednej stronie.

ApoRopin, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Ciemnoróżowe, nakrapiane, owalne tabletki, 16 mm x 8,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „8x” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

- leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopy;
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne i pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (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. ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować razem z jedzeniem lub niezależnie od jedzenia (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; od drugiego tygodnia leczenia 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 leczenie od dawki 2 mg ropinirolu na dobę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, u których wystąpią działania niepożądane, których nie są w stanie tolerować, 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 utrzymać stosowanie najmniejszej dawki ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, która umożliwi 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 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 zaleczonej dawki, poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

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

Stosowanie produktu leczniczego ApoRopin 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 stopniowo zmniejszono dawkę lewodopy o około 30%.

U pacjentów z zaawansowaną chorobą 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 przestrzegać zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawienia leku.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, konieczne jest stopniowe odstawianie

ropinirolu, poprzez zmniejszanie podawanej w ciągu doby dawki leku przez okres jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

Zmiana leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt ApoRopin w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt leczniczy ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawkę produktu ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu wylicza się na podstawie całkowitej dobowej dawki ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu), którą pacjent otrzymywał dotychczas. Zalecane dawki ropinirolu, stosowane przy zmianie z tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu przedstawiono w tabeli poniżej. Jeśli pacjent przyjmuje ropinirol w tabletkach powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu, w dawce innej niż typowo przepisywana, całkowita dawka dobową przedstawioną w tabeli, zmiana leczenia powinna nastąpić na najbliższą dostępną dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z tabelą:

Ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) Całkowita dawka dobową (mg)	ApoRopin, 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 produkt ApoRopin w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, całkowitą dawkę dobową można dostosować 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 produktu ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15% u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Mimo, że dostosowanie dawki nie jest wymagane, dawka ropinirolu powinna być zwiększana indywidualnie, z dokładnym monitorowaniem tolerancji, do wystąpienia optymalnej odpowiedzi. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

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

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci poddawani hemodializie) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania: zalecana dawka początkowa produktu ApoRopin to 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka u pacjentów regularnie poddawanych hemodializie wynosi 18 mg na dobę. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu muszą być połykane w całości i nie wolno ich żuć, kruszyć ani dzielić.

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 przypadki nagłego napadu snu

Stosowanie ropinirolu wiązało się z sennością oraz występowaniem nagłych napadów snu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Niezbyt często zgłaszano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek objawów ostrzegawczych. Pacjenci muszą zostać o tym poinformowani, oraz należy zalecić im zachowanie szczególnej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których występowała senność i (lub) nagłe napady snu, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Ponadto, u tych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub całkowite zakończenie terapii.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy systematycznie obserwować w celu wykrycia zaburzenia kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o objawach behawioralnych zaburzeń panowania nad popędami, takich jak patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna (hiperseksualność), zachowania agresywne, kompulsywne wydawanie pieniędzy, objadanie się, jedzenie kompulsywne, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem ApoRopin. W razie wystąpienia tych objawów, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Mania

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani czy nie występuje u nich mania. Pacjenci i opiekunowie powinni zostać poinformowani, że objawy manii mogą wystąpić z lub bez objawów zaburzeń kontroli impulsów u pacjentów leczonych produktem ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. W razie wystąpienia tych objawów, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Po nagłym przerwaniu leczenia dopaminergicznego zgłaszano objawy wskazujące na wystąpienie złośliwego zespołu neuroleptycznego. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

Przyspieszony pasaż żołądkowo-jelitowy

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu ApoRopin zostały zaprojektowane do uwalniania leku przez 24

godziny. Jeśli wystąpi przyspieszony pasaż żołądkowo-jelitowy, może zaistnieć ryzyko niepełnego uwolnienia leku i wydalenia jego pozostałości wraz ze stolcem.

Niedociśnienie tętnicze

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

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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

ApoRopin, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają olej rycynowy. Może on powodować niestrawność i biegunkę.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 2 mg, 4 mg i 8 mg, 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, które mogłyby spowodować konieczność dostosowania dawki któregoś z wymienionych leków.

Neuroleptyki oraz inne działające ośrodkowo leki z grupy antagonistów dopaminy, takie jak sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszyć skuteczność ropinirolu i dlatego należy unikać stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z ropinirolem.

Zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu obserwowano u pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów. U pacjentek już otrzymujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) można rozpocząć leczenie ropinirolem zgodnie z zazwyczaj stosowanym schematem dawkowania. Jednakże, jeśli terapię HTZ przerywa się lub rozpoczyna podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być ponowne dostosowanie dawki ropinirolu, w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badanie farmakokinetyki leku u pacjentów z chorobą Parkinsona [z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg, trzy razy na dobę] wykazało, że cyprofloksacyna zwiększa C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, z potencjalnym

ryzykiem działań niepożądanych. Dlatego też u pacjentów leczonych ropinirolem konieczne może być dostosowanie 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 [z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg, trzy razy na dobę] a teofiliną, substratem CYP1A2, nie wykazały zmiany właściwości farmakokinetycznych ani ropinirolu, ani teofiliny.

Palenie papierosów jest znanym czynnikiem indukującym metabolizm CYP1A2, dlatego jeśli pacjent przestaje palić lub rozpoczyna palenie podczas leczenia ropinirolem, może być konieczne dostosowanie dawkowania.

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 (dotyczące 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 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 pacjentki 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 nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią, ponieważ może hamować laktację.

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 zostać poinformowani o konieczności powstrzymywania się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko poważnego urazu lub śmierci (np. obsługiwanie maszyn), do czasu aż takie nawracające epizody i senność ustąpią (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej, pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane zgłaszano albo w trakcie badań klinicznych ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu w leczeniu choroby Parkinsona (w dawkach do 24 mg na dobę), albo po wprowadzeniu leku do obrotu:

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Zaburzenia układu immunologicznego		
Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd)	
Zaburzenia psychiczne		
Często	Omamy	Dezorientacja
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, agresja, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, gwałtowne objadanie się, jedzenie kompulsywne, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym ropinirolem (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Mania (patrz punkt 4.4.)	
Częstość nieznana	Agresja*, zespół rozregulowania dopaminy	
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Senność	Senność**
	Omdlenie	Dyskineza***
Często	Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), epizody nagłego zasypiania	
Niezbyt często	Niepohamowana senność w ciągu dnia	
Zaburzenia naczyniowe		
Często		Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Niezbyt często	Czkawka	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Nudności	Nudności***
Często	Zaparcie, zgaga	
	Wymioty, ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Częstość nieznana	Reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		
Częstość nieznana	Spontaniczna erekcja	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Często	Obrzęki obwodowe	
	Obrzęk nóg	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia agonisty dopaminy, (w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból).*****	

* Agresja była związana z reakcjami psychotycznymi jak również objawami kompulsyjnymi.

** Senność zgłaszano 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.

*** U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w początkowym okresie ustalania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).

**** Nudności zgłaszano 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.

***** Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania 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, fax: + 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. Objawy te 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 dopaminergiczne, agoniści dopaminy. Kod ATC: N04BC04.

Mechanizm działania

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

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

Ropinirol, działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna

Trwające 36 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, 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 końcowego, 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, z podwójnie ślepą próbą, 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 końcowego, 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 ważne, 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, mężczyzn i kobiet, 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. Nie można wykluczyć ryzyka wydłużenia odstępu QT, ponieważ nie zostały przeprowadzone szczegółowe badania 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 stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu rośnie 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 jako zwiększenie AUC średnio o 20% oraz zwiększenie C_{max} średnio o 44%. T_{max} uległ opóźnieniu o 3,0 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania działań niepożądanych).

W przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej, ogólne narażenie na ropinirol jest porównywalne dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu).

Dystrybucja

Stopień wiązania ropinirolu z białkami osocza jest niski (10 - 40%). W wyniku dużej lipofilności ropinirol ma dużą objętość dystrybucji (około 7 l/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 ogólnoustrojowego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 6 godzin. W zakresie dawek terapeutycznych zwiększenie ogólnego narażenia (C_{max} i AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększenia dawki. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano znaczną 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 obserwowano zmiany farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodnymi do umiarkowanych 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 był zmniejszony odpowiednio o około 80% i 60%. Dlatego 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, wynikający z obniżenia stężenia prolaktyny przez ropinirol. Należy zwrócić uwagę, że prolaktyna nie jest niezbędna do zagnieżdżenia zarodka u ludzi.

Podawanie ropinirolu ciężarnym szczurom w dawkach toksycznych dla samic powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg/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/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 teratogenne 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, wiązało się 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 mechanizmu działania farmakologicznego: zmiany zachowania, hiperprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło, obserwowano tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg m.c. na dobę).

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 hiperprolaktynemię związaną z działaniem ropinirolu. 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 IC_{50} 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

Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Maltodekstryna
Laktoza jednowodna
Olej rycynowy uwodorniony
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Mieszanina barwiąca

ApoRopin, 2 mg

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Laktoza jednowodna

ApoRopin, 4 mg i 8 mg

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkości opakowań:

Opakowania zawierające 21, 28, 30, 42, 56, 84 i 90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w blistrach z folii Aluminium/Aluminium.

Nie wszystkie rodzaje 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lok. 27

01-909 Warszawa

Polska

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

ApoRopin, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 20341

ApoRopin, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 20342

ApoRopin, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 20343

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.04.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.06.2026