

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AROPILO, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg ropinirolu (*Ropinirolum*) w postaci ropinirolu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze: laktoza 100 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Aropilo 5 mg tabletki powlekane są okrągłe, w kolorze jasnoniebieskim.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:

- Leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopy.
- Leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie-wyłączenie”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki w zależności od skuteczności i tolerancji leku.

W celu podania dawki, której nie da się podać za pomocą niniejszej mocy, należy zastosować inne dostępne moce tego produktu leczniczego.

Ropinirol należy przyjmować doustnie, najlepiej w czasie spożywania posiłku, w celu poprawienia tolerancji w przewodzie pokarmowym.

Produkt leczniczy Aropilo należy zażywać trzy razy na dobę.

Rozpoczynanie leczenia

Stosowanie leku należy rozpocząć od dawki 0,25 mg trzy razy na dobę przez pierwszy tydzień leczenia. Następnie dawkę można zwiększać o 0,25 mg trzy razy na dobę, zgodnie z następującym schematem:

Tabela 1. Dostosowanie dawki w chorobie Parkinsona

	Tydzień			
	1	2	3	4
Pojedyncza dawka (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Całkowita dawka dobową (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Schemat leczenia

Po początkowym okresie dostosowywania dawki, można dalej zwiększać dawki o 0,5 do 1 mg trzy razy na dobę (1,5 do 3 mg/dobę).

Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawek leku w zakresie między 3 a 9 mg/dobę. Jeśli nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów, dawka ropinirolu może być stopniowo zwiększana aż do 24 mg/dobę. Stosowanie dawek powyżej 24 mg/dobę nie było badane.

W przypadku przerwania leczenia przez jedną dobę lub dłużej przy ponownym rozpoczęciu leczenia należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki (patrz powyżej).

Podczas leczenia skojarzonego z lewodopą, dawka lewodopy może być stopniowo zmniejszana w zależności od odpowiedzi klinicznej, w badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 20%.

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

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

Ogólne zalecenia:

Dzieci i młodzież

Ropinirol nie jest zalecany u dzieci poniżej 18. roku życia z powodu braku badań dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ropinirolu jest zmniejszony. Zwiększanie dawek powinno być stopniowe, zależnie od reakcji na leczenie.

Niewydolność nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i/lub niewydolność wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu (patrz punkt 4.8), jednakże w przypadku zespołu niespokojnych nóg zjawisko to występuje bardzo rzadko. Wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych, było zgłaszane niezbyt często. Pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach. W trakcie leczenia ropinirolem pacjentom należy doradzać ostrożność podczas kierowania pojazdami mechanicznymi lub podczas obsługi maszyn. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługi maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Pacjenci z zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi powinni być leczeni agonistami dopaminy tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy w chorobie Parkinsona, w tym również ropinirolem, odnotowano przypadki patologicznego przymusu uprawiania hazardu, zwiększenia libido oraz nadmiernej aktywności seksualnej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

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

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperydonem (produkt stosowany w leczeniu nudności i wymiotów), powodujących konieczność dostosowania dawek któregośkolwiek z leków. Domperydon przeciwdziała obwodowemu działaniu dopaminergicznemu ropinirolu i nie przenika przez barierę krew-mózg. Stąd jego wartość jako leku przeciwwymiotnego u pacjentów leczonych ośrodkowo działającymi agonistami dopaminy.

U pacjentów stosujących hormonalną terapię zastępczą (duże dawki estrogenów) obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza (wysoki poziom estrogenów), leczenie ropinirolem może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże, jeżeli hormonalna terapia zastępcza jest przerywana lub rozpoczynana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP 1A2 cytochromu P450. Badania farmakokinetyczne (stosowano ropinirol w dawce 2 mg trzy razy na dobę) przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne skorygowanie jego dawki, w przypadku dołączenia lub odstawienia leków hamujących CYP 1A2 np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) a teofiliną, substratem enzymu CYP 1A2, przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny.

W oparciu o dane z badań *in-vitro* ropinirol stosowany w dawkach terapeutycznych ma potencjalnie mały wpływ hamujący na cytochrom P450. Stąd ropinirol prawdopodobnie nie wpływa na farmakokinetykę innych leków poprzez działanie na cytochrom P450.

Palenie tytoniu indukuje metabolizm z udziałem CYP 1A2, dlatego jeśli pacjent podczas leczenia ropinirolem przerwał lub rozpoczął palenie tytoniu, może być wymagane dostosowanie dawki.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu podczas ciąży dopóki potencjalne korzyści dla pacjentki nie przeważają potencjalnego ryzyka dla płodu.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje 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 zranienia lub śmierci (np. obsługa maszyn), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz także punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy określonej wg częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w porządku począwszy od najcięższych do najlżejszych.

Działania niepożądane zgłaszane często i niezbyt często ustalono głównie na podstawie danych o bezpieczeństwie z badań klinicznych, przyjmując częstsze ich występowanie w odniesieniu do grupy leczonej placebo. Działania niepożądane zgłaszane rzadko i bardzo rzadko określono głównie na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu i odnoszą się one raczej do wskaźnika zgłaszania niż rzeczywistej częstości występowania.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja.

Pacjenci leczeni agonistami dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona, włączając Aropilo, w szczególności pacjenci leczeni dużymi ich dawkami, zgłaszali symptomy przymusu uprawiania hazardu, zwiększenia libido oraz nadmiernej aktywności seksualnej, generalnie odwracalne wraz ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia.

Zastosowanie w badaniach monoterapii:

Często: omamy

Zastosowanie w badaniach terapii skojarzonej:

Często: stan splątania, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: nadmierna ospałość w ciągu dnia, nagłe napady snu

Ropinirol powoduje ospałość oraz niezbyt często może powodować nadmierną senność w ciągu dnia oraz nagłe napady snu.

Zastosowanie w badaniach monoterapii:

Bardzo często: senność, omdlenia

Zastosowanie w badaniach terapii skojarzonej:

Bardzo często: dyskineza, senność

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Niedociśnienie oraz niedociśnienie ortostatyczne rzadko kiedy są poważne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: mdłości

Często: zgaga

Zastosowanie w badaniach monoterapii:
Często: ból brzucha, wymioty

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych

Nieznana: reakcje wątrobowe, głównie podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych

Zaburzenia ogólne

Zastosowanie w badaniach monoterapii:
Często: obrzęk nóg

4.9 Przedawkowanie

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku celowego przedawkowania ropinirolu. Przypuszcza się, że objawy przedawkowania będą związane z działaniem dopaminergicznym ropinirolu. Objawy te mogą być osłabione poprzez odpowiednie zastosowanie antagonistów dopaminy, takich jak neuroleptyki lub metoklopramid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy.
Kod ATC: N04BC04.

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

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna

Ropinirol łagodzi niedobór dopaminy, który charakteryzuje chorobę Parkinsona poprzez stymulowanie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ropinirol jest szybko wchłaniany. Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36% do 57%), C_{max} jest osiągane średnio po około 1,5 godziny po podaniu leku.

W obecności pokarmu osiągnięcie C_{max} jest opóźnione o 2,6 godziny i maksymalne stężenie w osoczu jest zmniejszone o 25% bez wpływu na biodostępną ilość.

Obserwowano dużą zmienność osobniczą parametrów farmakokinetycznych. Ogólna ekspozycja na ropinirol (C_{max} i AUC) po podaniu jednokrotnym zwiększa się proporcjonalnie wraz ze zwiększaniem dawki w zakresie terapeutycznym.

Dystrybucja

W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (średnia wartość 6,7 l/kg, zakres 3,4-19,5 l/kg) i jest usuwany z układu krążenia z przeciętnym okresem półtrwania około 6 godzin (zakres 3,4-10,2 godzin) i klirensiem całkowitym 58,7 l/h (zakres 18,5-132 l/h). Wiązanie ropinirolu z białkami osocza jest małe (10-40%).

Metabolizm

Za oksydacyjny metabolizm ropinirolu odpowiedzialny jest głównie izoenzym CYP 1A2 cytochromu P450. W badaniach na zwierzętach żaden z wielu powstających metabolitów nie wpływa na aktywne działanie leku, a główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie

dopaminergiczne niż ropinirol.

Eliminacja

Ropinirol jest głównie wydalany w moczu jako metabolity. Niezmieniony ropinirol i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Średni okres półtrwania ropinirolu wynosi 6 godzin.

Liniowość

Farmakokinetyka ropinirolu (C_{max} i AUC) jest ogólnie liniowa w zakresie dawek terapeutycznych pomiędzy 0,25 mg i 4 mg, po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym.

Wybrane grupy pacjentów

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat możliwe jest zmniejszenie klirensu ropinirolu o około 30%.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 ml/min) nie obserwowano zmian w farmakokinetyce ropinirolu. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, spowolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długookresowych z zastosowaniem dużych dawek ropinirolu (50 mg/kg) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

Genotoksyczność

Nie obserwowano genotoksyczności w szeregu badań *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, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy.

U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem leku były rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

Toksyczność reprodukcyjna

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matek powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg (około 15 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka), zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg (około 25 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg (około 40 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka).

Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg (około 30 razy AUC podczas stosowania dawki maksymalnej dla człowieka), ani wpływu na rozwój u królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry 03B20462 niebieski:

Indygotyna (E132, lak)

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PCTFE/PVC/Aluminium

Opakowania po: 2, 12, 21, 28, 84, 126, 210 tabletek powlekanych.

Pojemnik z HDPE 50 ml, zakrętka z LDPE (część wewnętrzna)

84 tabletki powlekane.

Pojemnik z HDPE 50 ml; zakrętka z LDPE z pochłaniaczem wilgoci (wewnętrzna część)

84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipfarm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

tel. +48 22 679 51 35

fax +48 22 678 92 87

e-mail: vipfarm@vipfarm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15915

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

03.09.2009

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

03.08.2012