

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nironovo SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Nironovo SR, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Nironovo SR, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci chlorowodoru).  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci chlorowodoru).  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 2 mg zawiera 64,97 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 4 mg zawiera 59,12 mg laktozy jednowodnej.  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu o mocy 8 mg zawiera 55,88 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2 mg: różowa, marmurkowa, owalna tabletki o wymiarach 16x8,2 mm z oznakowaniem „2x” wytłoczonym po jednej stronie;

4 mg: brązowa, marmurkowa, owalna tabletki o wymiarach 16x8,2 mm z oznakowaniem „4x” wytłoczonym po jednej stronie;

8 mg: ciemnoróżowa, marmurkowa, owalna tabletki o wymiarach 16x8,2 mm z oznakowaniem „8x” wytłoczonym 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 lewodopy do leczenia;
- 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

Podanie doustne.

#### Dawkowanie

##### Dorośli

Zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki, zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Lek Nironovo SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinien być przyjmowany raz na dobę, o tej

samej porze dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku (patrz punkt 5.2).

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

#### *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*

Leczenie 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 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 zaleczonej dawki, poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

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

Stosowanie Nironovo 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, na początku 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.

*Zmiana leczenia z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu*

Zmiany leczenia z ropinirolu w postaci tabletek 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 o natychmiastowym uwalnianiu, którą pacjent przyjmował dotychczas. Poniższa tabela przedstawia zalecaną dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów stosujących uprzednio ropinirol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu:

*Zmiana z terapii z ropinirolu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na ropinirol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.*

Ropinirol w postaci tabletek 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 „Rozpoczęcie 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 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych 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/dobę u pacjentów regularnie hemodializowanych. 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.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) bez regularnych hemodializ.
- Zaburzenia czynności wątroby.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu. Niezbyt często odnotowywano nagłe napady snu podczas wykonywania codziennych czynności, w niektórych przypadkach występujące nieświadomie lub bez jakichkolwiek sygnałów ostrzegawczych. 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.

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.

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym Nironovo SR mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie leku. Zaburzenia te stwierdzano zwłaszcza u pacjentów leczonych dużymi dawkami leku i zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu podawania leku. W niektórych przypadkach w wywiadzie występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej występujące zachowania kompulsywne (patrz punkt 4.8).

W związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia i ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie niewydolność krążenia wieńcowego).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

Nironovo SR zawiera olej rycynowy, który może powodować rozstrój żołądka i biegunkę.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

W przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego, informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny. Dlatego też zaleca się stopniowe zmniejszanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

### 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 produktów leczniczych.

Leki neuroleptyczne 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 o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg, podawanych 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 o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 2 mg, podawanych trzy razy na dobę), a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, nie wykazały zmiany właściwości farmakokinetycznych zarówno ropinirolu, jak i teofiliny.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, stąd jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może być konieczne dostosowanie dawki.

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

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, nie zaleca się stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży, chyba, że oczekiwane korzyści dla kobiety przeważają nad ryzykiem dla płodu.

##### Karmienie piersią

Ropinirol nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią, gdyż może hamować laktację.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność.

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

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występuje senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania 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 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.

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z chorobą Parkinsona w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w dawkach do 24 mg/dobę.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Często	omamy	omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	senność	dyskinezy U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w trakcie początkowego zwiększania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).
Często	zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)	senność, zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Często		niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	nudności	
Często	zaparcia	nudności, zaparcia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	obrzęki obwodowe	obrzęki obwodowe

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej u pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych ropinirolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (w dawkach do 24 mg/dobę) w trakcie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące zdarzenia.

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

Niezbyt często	reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja	reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja
Częstość nieznana	uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym lekiem Nironovo SR (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”), zespół dysregulacji dopaminergicznej	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
Bardzo często	omdlenie	senność
Niezbyt często	nagle napady snu, nadmierna senność w czasie dnia	nagle napady snu, nadmierna senność w czasie dnia
	stosowanie ropinirolu wiąże się z występowaniem senności oraz niezbyt często z nadmierną sennością podczas dnia oraz nagłymi napadami snu.	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		
Niezbyt często	niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie (rzadko ciężkie)	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często		nudności
Często	wymioty, zgaga, ból brzucha	zgaga
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		
Częstość nieznana	reakcje wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Często	obrzęk nóg	

#### 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 40-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie leczenie antagonistami dopaminy takimi jak neuroleptyki lub metoklopramid.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dopaminergiczne, agoniści dopaminy, kod ATC: N04B C04

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

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

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 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 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 istotną 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 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**

#### Wełnianie

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 lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7 l/kg).

#### Metabolizm

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 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 po podaniu pojedynczym, 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 końcową 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).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Wpływ na rozrodczość

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg/dobę (w przybliżeniu dwukrotność AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi), zwiększenie częstości obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg/dobę (w przybliżeniu trzykrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu pięciokrotna wartość AUC podczas stosowania dawki u ludzi). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (w przybliżeniu czterokrotna wartość AUC podczas stosowania maksymalnej dawki u ludzi) ani wpływu na rozwój u królików.

### 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 gruczołak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hiperprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

### Farmakologia bezpieczeństwa

Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość IC<sub>50</sub> 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

*Nironovo SR, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, mieszanina barwiąca:*

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

*Nironovo SR, 4 mg i 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, mieszanina barwiąca:*

Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (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**

Blister Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Nironovo SR, 2 mg dostępny jest w opakowaniu zawierającym 21 lub 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Produkt leczniczy Nironovo SR, 4 mg i 8 mg dostępny jest w opakowaniu zawierającym 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

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**

Adamed Sp. z o.o.  
Pieńków 149  
05-152 Czosnów  
Polska

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20297; 20298; 20299

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2012 r.

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

03.06.2016 r.