

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AROPILOS 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

AROPILOS 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

AROPILOS 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 2 mg (jako ropiniroli hydrochloridum).

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 4 mg (jako ropiniroli hydrochloridum).

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 8 mg (jako ropiniroli hydrochloridum).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 2mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 64,97 mg monohydrátu laktosy.

Jedna 4mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 59,12 mg monohydrátu laktosy.

Jedna 8mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 55,88 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Aropilos 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Růžové, mramorované oválné tablety 16,0 mm x 8,20 mm, s vyraženým 2x na jedné straně.

Aropilos 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Hnědé, mramorované oválné tablety 16,0 mm x 8,20 mm, s vyraženým 4x na jedné straně.

Aropilos 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Tmavě růžové, mramorované oválné tablety 16,0 mm x 8,20 mm, s vyraženým 8x na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba Parkinsonovy choroby v následujících případech:

- V monoterapii jako úvodní léčba, k oddálení zahájení léčby levodopou.
- V kombinaci s levodopou v případě, že v průběhu onemocnění dojde ke snížení účinku levodopy nebo je její účinek nekonzistentní a objeví se výkyvy léčebného účinku („end of dose" nebo „on-off" fluktuace).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

*Dospělí*

Doporučuje se stanovit dávku postupnou titrací tak, aby dávka byla dostatečně účinná a zároveň dobře tolerovaná. Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním se užívají jednou denně, každý den v přibližně stejnou dobu. Tablety lze užívat společně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2)

Tablety přípravku Aropilos se musí spolknout celé. Nesmí se žvýkat, drtit ani dělit.

**Titrace dávky při zahájení léčby**

Počáteční dávkou ropinirolu v tabletách s prodlouženým uvolňováním jsou 2 mg podávané jedenkrát denně po dobu prvního týdne. Od druhého týdne má být dávka zvýšena na 4 mg jednou denně. Terapeutický účinek může být patrný již při dávce 4 mg ropinirolu v tabletách s prodlouženým uvolňováním podávané jednou denně.

Pacienty, kteří zahájili léčbu denní dávkou 2 mg ropinirolu v tabletách s prodlouženým uvolňováním a u nichž se objevily nežádoucí účinky, které nebyli schopni tolerovat, může být vhodné převést na podávání ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) v nižší denní dávce, rozdělené do tří stejných dávek.

**Terapeutický režim**

Pacienti mají být udržováni na co nejnižší dávce tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním, při které je dosaženo kontroly symptomů.

Pokud není kontroly symptomů dosaženo nebo udrženo při podávání dávky 4 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může být denní dávka v týdenních či delších intervalech postupně zvyšována o 2 mg až do dávky 8 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Pokud není kontroly symptomů dosaženo nebo se neudrží při podávání dávky 8 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může být denní dávka v dvoutýdenních či delších intervalech postupně zvyšována o 2 až 4 mg. Maximální denní dávka tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním je 24 mg.

Doporučuje se předepisovat potřebnou dávku v co nejmenším počtu tablet s prodlouženým uvolňováním tak, že se použijí co nejvyšší dostupné síly tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním.

Pokud je léčba na jeden či více dní přerušena, je vhodné léčbu znovu zahajovat postupnou titrací dávky (viz výše).

Pokud se přípravek Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním používá jako adjuvantní terapie k levodopě, může být dávka levodopy v závislosti na klinické odpovědi postupně snižována. V klinických studiích byla dávka levodopy postupně snížena přibližně o 30 % u pacientů, kteří souběžně užívali tablety ropinirolu s prodlouženým uvolňováním.

U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, kteří užívají tablety ropinirolu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s levodopou, se mohou během úvodní titrace dávky ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížením dávky levodopy lze dyskineze zlepšit (viz bod 4.8).

Pokud je pacient převáděn z jiného agonisty dopaminu na ropinirol, je třeba před nasazením ropinirolu daný přípravek vysazovat podle doporučení příslušného držitele rozhodnutí o registraci.

Stejně jako u jiných dopaminových agonistů se vysazování ropinirolu provádí postupně snižováním denní dávky v týdenních intervalech (viz bod 4.4).

*Převedení z ropinirolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním na Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním*

Pacienti mohou být převedeni z ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) na Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním ze dne na den. Dávka přípravku Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním má vycházet z celkové denní dávky ropinirolu ve formě s okamžitým uvolňováním, kterou pacient užíval. V následující tabulce jsou uvedeny doporučené dávky přípravku Aropilos tablety s prodlouženým

uvolňováním pro pacienty, kteří jsou převáděni z ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním):

*Převedení z ropinirolu ve formě potahovaných tablet s okamžitým uvolňováním na Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním.*

<b>Ropinirol potahované tablety (s okamžitým uvolňováním)</b> Celková denní dávka (mg)	<b>Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním</b> Celková denní dávka (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 převedení na přípravek Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním se může dávkování upravit v závislosti na terapeutické odpovědi (viz výše „Titrace dávky při zahájení léčby“ a „Terapeutický režim“).

#### *Pediatrická populace*

Podávání přípravku Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním se u dětí do 18 let nedoporučuje vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

#### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku 65 let a starších je clearance ropinirolu snížena přibližně o 15 %. Přestože není u těchto pacientů nutné dávku upravovat, dávka ropinirolu má být titrována dle individuální odpovědi až do optimální klinické odpovědi pacienta za současného pečlivého sledování snášenlivosti. U pacientů ve věku 75 let a starších je vhodné dávku při zahajování léčby titrovat pomaleji.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min) nebyla pozorována žádná změna clearance ropinirolu, a proto není nutné u těchto pacientů dávkování upravovat.

Ve studii s podáváním ropinirolu pacientům s renálním onemocněním v terminální fázi (pacienti na hemodialýze) bylo prokázáno, že u těchto pacientů je třeba dávku upravit následujícím způsobem: Doporučená počáteční dávka ropinirolu je 2 mg jednou denně. Další zvyšování dávky se provádí na základně snášenlivosti a účinnosti. U pravidelně hemodialyzovaných pacientů je maximální doporučená dávka ropinirolu 18 mg/den. Po dialýze není třeba podávat doplňující dávky (viz bod 5.2).

Použití ropinirolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) bez pravidelné dialýzy nebylo hodnoceno.

#### Způsob podání

Perorální podání.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) bez pravidelné hemodialýzy
- Porucha funkce jater

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ropinirol je spojován s výskytem somnolence a s epizodami náhlého nástupu spánku, zvláště u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Hlášen byl náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez uvědomění si ospalosti nebo bez předcházejících varovných příznaků (viz bod 4.8). Pacienti musí být o tomto informováni a musí jim být doporučeno, aby během užívání ropinirolu věnovali řízení vozidel nebo obsluhu strojů zvýšenou pozornost. Pacienti, u nichž se objevila somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku, nesmí řídit vozidla a obsluhovat stroje. Kromě toho je vhodné uvažovat o snížení dávky nebo ukončení léčby.

Pacienti se závažnými psychiatrickými nebo psychotickými poruchami nebo s anamnézou těchto poruch mají být léčeni agonisty dopaminu pouze tehdy, pokud přínos léčby převáží nad možnými riziky.

##### Impulzivní poruchy

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu, včetně přípravku Aropilos, se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

##### Neuroleptický maligní symptom

Při náhlém vysazení dopaminergní terapie byly hlášeny příznaky naznačující neuroleptický maligní syndrom. Proto se doporučuje léčbu omezovat postupně (viz bod 4.2).

Aropilos tablety s prodlouženým uvolňováním jsou navrženy tak, aby uvolňovaly lék po dobu 24 hodin. Pokud dojde ke zrychlení gastrointestinální pasáže, hrozí riziko nekompletního uvolnění léku a zbytky léku se mohou objevit ve stolici.

Vzhledem k riziku vzniku hypotenze se doporučuje u pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním (zejména při srdeční insuficienci) pravidelně monitorovat tlak krve, a to zejména na počátku léčby.

##### Abstinenční syndrom při vysazení agonistů dopaminu (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS byl hlášen u agonistů dopaminu, včetně ropinirolu (viz bod 4.8). Při ukončování léčby u pacientů s Parkinsonovou chorobou je třeba ropinirol vysazovat postupně (viz bod 4.2). Omezené údaje naznačují, že pacienti s impulzivními poruchami (impulse control disorders) a pacienti užívající vysokou denní dávku a/nebo vysoké kumulativní dávky agonistů dopaminu, mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje DAWS. Abstinenční příznaky mohou zahrnovat apatii, anxieta, depresi, únavu, pocení a bolest a nereagují na levodopu. Před snižováním dávky a ukončením léčby ropinirolem musí být pacienti informováni o možných abstinenčních příznacích. V průběhu snižování dávky a při ukončování léčby mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinenčních příznaků lze zvážit dočasné opětovné podání ropinirolu v nejnižší účinné dávce.

##### Halucinace

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem při léčbě dopaminovými agonisty a levodopou. Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu halucinací.

##### Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Tento léčivý přípravek obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Mezi ropinirolem a levodopou či domperidonem nejsou žádné farmakokinetické reakce, které by vyžadovaly úpravy dávek těchto léčivých přípravků.

Neuroleptika a jiní centrálně působící antagonisté dopaminu, jako například sulpirid nebo metoklopramid, mohou snižovat účinnost ropinirolu, a proto je potřeba se současnému podávání vyhnout.

U pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky estrogenů, byly pozorovány zvýšené koncentrace ropinirolu v plazmě. U pacientů, kteří užívají hormonální substituční terapii (HRT), lze podávání ropinirolu zahájit obvyklým způsobem. Nicméně pokud je HRT během podávání ropinirolu ukončena nebo nasazena, může být nutné dávku ropinirolu upravit.

Ropinirol je metabolizován především izoenzymem CYP1A2 ze systému cytochromu P450. Ve farmakokinetické studii (s ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) podávaným v dávce 2 mg třikrát denně) provedené u pacientů s Parkinsonovou chorobou se zjistilo, že ciprofloxacin zvyšoval hodnoty  $C_{max}$  ropinirolu o 60 % a AUC ropinirolu o 84 %, s možným rizikem nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu může být u pacientů, kteří jsou již léčeni ropinirolem, nutné dávku ropinirolu upravit, pokud jim jsou nasazovány či vysazovány léčivé přípravky, u nichž je známo, že inhibují CYP1A2, například ciprofloxacin, enoxacin nebo fluvoxamin.

Ve studii provedené u pacientů s Parkinsonovou chorobou zaměřené na farmakokinetickou interakci mezi ropinirolem (s ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) podávaným v dávce 2 mg třikrát denně) a theofylinem, substrátem CYP1A2, se zjistilo, že ve farmakokinetice ropinirolu ani theofylinu nedošlo k žádným změnám.

Je známo, že kouření indukuje metabolismus zprostředkovaný CYP1A2, a proto, pokud pacienti v průběhu podávání ropinirolu začínají nebo přestávají kouřit, může být nutné dávku ropinirolu upravit.

U pacientů užívajících kombinaci antagonistů vitamínu K a ropinirolu byly hlášeny případy rozkolísaných hodnot INR. Doporučuje se zvýšený klinický a biologický dohled (INR).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání ropinirolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Koncentrace ropinirolu se mohou během těhotenství postupně zvyšovat (viz bod 5.2).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jelikož potenciální riziko pro člověka není známé, ropinirol se nedoporučuje v těhotenství podávat, pokud možný přínos pro matku nepřeváží možné riziko pro plod.

#### Kojení

Látka související s ropinirolem byla prokázána v mléce kojících potkanů. Není známo, jestli se ropinirol a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě však nelze vyloučit. Ropinirol nemá být podáván kojícím matkám, neboť může potlačit laktaci.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu u člověka. Ve studiích fertility u samic potkanů byly pozorovány účinky na implantaci, ale u samic nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kterým je podáván ropinirol a u nichž se vyskytnou halucinace, somnolence a/nebo náhlé epizody spánku, musí být upozorněni, aby až do doby, dokud tyto rekurentní epizody a somnolence neustoupí, neřídili motorová vozidla a neprováděli činnosti (např. obsluhu strojů), při nichž může v důsledku snížené pozornosti dojít k ohrožení vlastního zdraví či života nebo zdraví a života jiných osob (viz bod 4.4).

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Je uvedeno, jestli tyto nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích jako monoterapie nebo jako adjuvantní léčba k levodopě.

Frekvence výskytu je klasifikována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny buď v klinických studiích Parkinsonovy nemoci při podávání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nebo potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) v dávkách až 24 mg/den, nebo byly hlášeny po uvedení na trh.

	Monoterapie	Adjuvantní terapie
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Není známo	Hypersenzitivní reakce (zahrnující kopřivku, angioedém, kožní vyrážku a svědění).	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Časté	Halucinace	Zmatenost
Méně časté	Psychotické reakce (jiné než halucinace) včetně deliria, klamavých představ, paranoi.	
Není známo	Patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování, záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).	
	Agresivita*	
	Dopaminergní dysregulační syndrom	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Velmi časté	Somnolence	Somnolence**
	Synkopa	Dyskineze***
Časté	Závrať (včetně vertiga), náhlý nástup spánku	

Méně časté	Nadměrná ospalost během dne	
<i>Cévní poruchy</i>		
Časté		Posturální hypotenze, hypotenze
Méně časté	Posturální hypotenze, hypotenze	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea	Nauzea****
Časté	Zácpa, pálení žáhy	
	Zvracení, bolest břicha	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Není známo	Jaterní reakce, zejména zvýšené hladiny jaterních enzymů	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Časté	Periferní edém	
	Edém dolních končetin	
Není známo	Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie, anxiety, deprese, únavy, pocení a bolesti.*****	

\* Agresivita byla spojována s psychotickými reakcemi a kompulzivními symptomy.

\*\* Somnolence byla hlášena velmi často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s okamžitým uvolňováním a často v v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s prodlouženým uvolňováním.

\*\*\* U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou se dyskineze může vyskytnout během úvodní titrace ropinirolu. V klinických studiích se ukázalo, že snížení dávky levodopy může zhoršit dyskinezi (viz bod 4.2).

\*\*\*\* Nauza byla hlášena velmi často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s okamžitým uvolňováním a často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s prodlouženým uvolňováním.

\*\*\*\*\* Při snížení dávky nebo vysazení dopaminových agonistů včetně ropinirolu se mohou vyskytnout nemotorické nežádoucí účinky (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Symptomy předávkování ropinirolem souvisejí s dopaminergní aktivitou přípravku. Tyto symptomy mohou být zmírněny podáváním vhodných antagonistů dopaminu, jako jsou např. neuroleptika nebo metoklopramid.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Dopaminergní léčiva, agonisté dopaminu. ATC kód: N04BC04.

#### Mechanismus účinku

Ropinirol je neergolinový agonista dopaminových D2/D3 receptorů, který stimuluje dopaminové receptory ve striatu.

Ropinirol upravuje nedostatek dopaminu, který je charakteristický pro Parkinsonovu nemoc, stimulací dopaminergních receptorů ve striatu.

Ropinirol působením na hypotalamus a hypofýzu inhibuje sekreci prolaktinu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

36týdenní, dvojitě zaslepená, zkřížená studie probíhající ve třech obdobích provedená se 161 pacienty s časnou fází Parkinsonovy choroby prokázala noninferioritu ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v porovnání s ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) při hodnocení primárního cílového parametru účinnosti, tj. léčebného rozdílu ve změně od vstupu do studie na základě skóre motorického vyšetření UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (bylo definováno třibodové rozpětí noninferiority pro skóre motorického vyšetření UPDRS). Korigovaná hodnota středního rozdílu mezi ropinirolem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a tablet s okamžitým uvolňováním byla při dosažení cílového parametru studie -0,7 bodu (95% IS: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Po převedení z užívání ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) na ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ze dne na den nedošlo ke zhoršení profilu nežádoucích účinků a u méně než 3 % pacientů bylo nutné dávkování upravovat. (Ve všech případech, kdy bylo nutné dávku upravit, se jednalo o zvýšení dávky o jednu hladinu v dávkovacím schématu. U žádného z pacientů nebylo nutné dávku snižovat.)

24týdenní, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, paralelní studie používající ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním k adjuvantní terapii u pacientů s Parkinsonovou chorobou, jejichž stav nebyl optimálně kontrolován levodopou, prokázala klinicky relevantní a statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem při hodnocení primárního cílového parametru, tj. změny od vstupu do studie v „awake time off“ (tj. čas strávený ve stavu špatné pohyblivosti) (upravený střední rozdíl v léčbě byl -1,7 hodin (95% IS: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Toto zjištění bylo podpořeno sekundárními parametry účinnosti, tj. změnou od vstupu do studie v celkovém „awake time on“ (tj. čas strávený ve stavu dobré pohyblivosti) (+1,7 hodin (95% IS: [1,06; 2,33], p<0,0001) a v celkovém „awake time on“ bez obtěžujících dyskinezí (+1,5 hodin (95% IS: [0,85; 2,13], p<0,0001). Důležité je, že od vstupu do studie nebylo zjištěno žádné zvýšení v „awake time on“ s obtěžujícími dyskinezemi, a to ani na základě údajů z denních karet, ani z údajů UPDRS skóre.

#### Studie účinku ropinirolu na srdeční repolarizaci

Důkladná studie QT intervalu u zdravých dobrovolníků (muži i ženy), kterým byly podávány dávky 0,5 mg, 1 mg, 2 a 4 mg ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) jednou denně, prokázala, že ve srovnání s placebem se po podání dávky 1 mg ropinirolu QT interval prodlužuje o maximálně 3,46 milisekundy (bodový odhad). Horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti byla pro největší střední účinek méně než 7,5 milisekund. Účinek ropinirolu ve vyšších dávkách nebyl systematicky hodnocen.



Dostupné klinické údaje z důkladné studie QT intervalu nenaznačily, že by podávání ropinirolu v dávkách až 4 mg/den vedlo k riziku prodloužení QT intervalu. Riziko prodloužení QT intervalu nelze vyloučit, neboť studie QT intervalu s podáváním dávek až 24 mg/den nebyly prováděny.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Biologická dostupnost ropinirolu je přibližně 50 % (36 % až 57 %). Po perorálním podání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním se plazmatické koncentrace zvyšují pomalu, přičemž medián času do dosažení  $C_{max}$  je ve většině případů mezi 6 a 10 hodinami.

Ve studii, kdy byli pacienti s Parkinsonovou chorobou hodnoceni po dosažení rovnovážného stavu hladiny ropinirolu po podávání 12 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jedenkrát denně, bylo zjištěno, že po jídle s vysokým obsahem tuků se systémová expozice ropinirolu zvýšila, neboť došlo ke zvýšení AUC průměrně o 20 % a  $C_{max}$  průměrně o 44 %.  $T_{max}$  bylo dosaženo o 3 hodiny později. Nicméně se nepředpokládá, že by tyto změny byly klinicky relevantní (např. zvýšením incidence nežádoucích účinků).

Systémová expozice ropinirolu je po podání stejné denní dávky ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) srovnatelná.

### Distribuce

Vazba ropinirolu na plazmatické bílkoviny je nízká (10-40 %). V souladu se svojí vysokou lipofilitou vykazuje ropinirol velký distribuční objem (přibližně 7 l/kg).

### Biotransformace

Ropinirol je převážně metabolizován působením izoenzymu CYP1A2 a jeho metabolity jsou eliminovány zejména močí. Hlavní metabolit je na zvířecích modelech, ve kterých byla hodnocena dopaminergní funkce, přinejmenším 100krát méně účinný než ropinirol.

### Eliminace

Ropinirol je ze systémové cirkulace eliminován s průměrným eliminačním poločasem přibližně 6 hodin. Zvýšení systémové expozice vůči ropinirolu ( $C_{max}$  a AUC) je v rozsahu terapeutických dávek přibližně lineární. Po jednorázovém a opakovaném perorálním podání není pozorována žádná změna v clearance ropinirolu. Byla pozorována výrazná interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů. Po podání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním byla v ustáleném stavu interindividuální variabilita  $C_{max}$  mezi 30 % a 55 % a AUC mezi 40 % a 70 %.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s Parkinsonovou nemocí a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky ropinirolu.

U pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu, kteří pravidelně podstupují hemodialýzu, byla clearance ropinirolu po perorálním podání snížena přibližně o 30 %. Clearance metabolitů ropinirolu SKF-104557 a SKF-89124 po jeho perorálním podání byla také snížena přibližně o 80 %, resp. 60 %. Z tohoto důvodu je u těchto pacientů s Parkinsonovou nemocí doporučeno maximální dávku snížit na 18 mg/den (viz bod 4.2).

### Těhotenství

Předpokládá se, že fyziologické změny během těhotenství (včetně snížené aktivity CYP1A2) postupně vedou ke zvyšování systémové expozice ropinirolu u matky (viz také bod 4.6).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

### Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility u samic potkanů byly pozorovány účinky na implantaci z důvodu účinků ropinirolu na snížení hladiny prolaktinu. Je třeba poznamenat, že u člověka není prolaktin pro implantaci zásadní. Podávání ropinirolu březím samicím potkanů v dávkách toxických pro samici vedlo ke snížení hmotnosti fetu po dávce 60 mg/kg (průměrná AUC u potkanů odpovídající přibližně dvojnásobku nejvyšší AUC, které je dosaženo po podávání maximální dávky u člověka (Maximum Recommended Human Dose - MRHD)), zvýšení počtu fetálních úmrtí po dávce 90 mg/kg (odpovídající přibližně trojnásobku nejvyšší AUC u MRHD) a malformací prstů po dávce 150 mg/kg (odpovídající přibližně pětinasobku nejvyšší AUC u MRHD). Po dávce 120 mg/kg (odpovídající přibližně čtyřnásobku nejvyšší AUC u MRHD) nebyl prokázán teratogenní účinek u potkanů, ani nebylo zaznamenáno, že by došlo k ovlivnění vývoje během organogeneze u králíků, kteří dostávali jednorázově 20 mg/kg (9,5násobek průměrné  $C_{max}$  u člověka při MRHD). Nicméně podávání ropinirolu v dávce 10 mg/kg (4,8násobek průměrné  $C_{max}$  u člověka při MRHD) králíkům v kombinaci s perorální levodopou vedlo k vyšší incidenci a závažnosti malformací prstů ve srovnání se samotnou levodopou.

### Toxikologie

Toxikologický profil je v zásadě určen farmakologickým účinkem ropinirolu: změny chování, hypoprolaktinémie, snížení krevního tlaku a srdeční frekvence, ptóza a salivace. V dlouhodobé studii s podáváním nejvyšších dávek (50 mg/kg/den) byla pouze u potkaních albínů pozorována degenerace retiny a tento účinek pravděpodobně souvisel se zvýšenou expozicí světlu.

### Genotoxicita

Genotoxicita nebyla v obvyklém souboru *in vitro* a *in vivo* testů pozorována.

### Kancerogenita

Ve dvouletých studiích provedených na myších a potkanech s podáváním dávek až 50 mg/kg/den nebyl u myší kancerogenní účinek prokázán. U potkanů byly jedinými lézemi souvisejícími s ropinirolem hyperplazie Leydigových buněk a testikulární adenom, které byly vyvolány hypoprolaktinemickým účinkem ropinirolu. Tyto léze se považují za druhově specifický jev a nepředstavují nebezpečí s ohledem na klinické používání ropinirolu.

### Farmakologické studie bezpečnosti

Studie *in vitro* prokázaly, že ropinirol inhibuje proudy zprostředkované hERG. IC50 je 5x vyšší než očekávaná plazmatická koncentrace u pacientů, kterým je podávána nejvyšší doporučená dávka (24 mg/den), viz bod 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hypromelosa  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Maltodextrin  
Monohydrát laktosy  
Hydrogenovaný ricinový olej  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### *Barvivo*

Aropilos 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Monohydrát laktosy

Aropilos 4 mg a 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)

Monohydrát laktosy  
Černý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Velikost balení:

Balení obsahující 21, 28, 30, 42, 56, 84 a 90 tablet s prodlouženým uvolňováním v blistrech (Al/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vipharm S.A.  
ul. A.i F. Radziwiłłow 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

AROPILOS 2 mg: 27/326/16-C

AROPILOS 4 mg: 27/328/16-C

AROPILOS 8 mg: 27/330/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 7. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 3. 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 5. 2021