

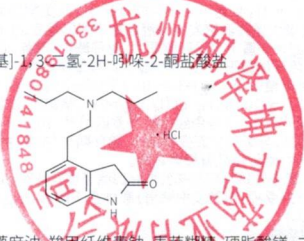
盐酸罗匹尼罗缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸罗匹尼罗缓释片
英文名称：Ropinirole Hydrochloride Sustained-release Tablets
汉语拼音：Yansuan Luopiniluo Huanshianpian

【成份】

活性成份：盐酸罗匹尼罗
化学名称：4-[2-(二丙氨基乙基)-1,3,6-氧-2H-咪啉-2-酮]盐酸盐
化学结构式：


分子式： $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$
分子量：296.84

辅料：乳糖、羟丙甲纤维素、氯化蓖麻油、羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、二氧化硅、甘露醇、山萘酸甘油酯、聚维酮、黄氧化铁、药用薄膜衣包衣混悬液（胃溶型）

【性状】

本品为粉红色薄膜衣片，除去包衣后为三层片，第一层和第三层显黄色，中间层显白色。

【适应症】

本品适用于与左旋多巴联用，治疗帕金森病的症状和体征。可用于左旋多巴疗效减退或治疗效果出现反复波动时（剂末现象或“开关”波动）。

【规格】

2mg（以 $C_{16}H_{24}N_2O$ 计）

【用法用量】

口服。

建议根据有效性和耐受性进行个体化剂量滴定。本品应于每日相近时间服用1次。本品必须整片吞服，不得嚼碎、碾碎或掰开。

本品可以与食物或不与食物同服。对于某些高脂饮食的患者，可能提高生物利用度，使AUC和 C_{max} 加倍升高（详见【药代动力学】）。

【用法用量】

成人

初始滴定

本品的起始剂量为第1周2mg每日1次；从治疗第2周开始将剂量上调至4mg每日1次。

本品在4mg每日1次剂量下可能可以观察到治疗效果。

治疗方案

患者应维持在本品有效控制症状的最低剂量上。

如果在4mg/日的剂量下不能有效控制或维持症状，则可以逐渐增加剂量，每次增加

日剂量2mg，每次增加剂量的时间间隔为一周或更长，直至达到8mg/日。

如果在8mg/日的剂量下仍然不能有效控制症状或维持症状，可以继续增加剂量，每次增加日剂量2-4mg，每次增加剂量的时间间隔为2周或更长。本品的每日最大剂量为24mg。

建议使用最大规格的本品，以使患者达到所需日剂量时使用的片数最少。

如果治疗被中断一天以上，需考虑依据剂量调整方案重新开始治疗。

本品作为左旋多巴的辅助治疗给药时，可以根据临床反应逐渐降低左旋多巴的剂量。

在临床试验中，同时服用本品的患者可以将左旋多巴剂量逐渐降低大约30%。对于接受本品与左旋多巴联合治疗的晚期帕金森病患者，在本品初期滴定定时可能会出现异动症。

在临床试验中发现降低左旋多巴剂量可以改善异动症（见【不良反应】）。

在其他多巴胺受体激动剂向本品转换时，在开始使用本品前应参考相应产品说明书中的停药指导。

与其他多巴胺受体激动剂一样，本品治疗必须逐步停药，用一周的时间逐步减少每日剂量。（参见【注意事项】）。

中断给药或停药

如果需要停止本品治疗，则应以一周的间期逐渐降低每日剂量。

肾功能损伤

在有轻度至中度肾功能损伤的帕金森病患者（肌酐清除率在30~50ml/min）体内没有观察到罗匹尼罗的清除率改变，说明对于该人群无需调整剂量。

一项罗匹尼罗用于终末期肾病患者（透析患者）的研究显示这些患者的剂量需要进行以下调整：

推荐本品的初始剂量为2mg/日。进一步需要根据耐受性和有效性递增剂量。对于接受常规透析的患者，推荐最大剂量为18mg/日。透析后不需要补充给药。

尚未在有不定期透析的重度肾功能损伤患者（肌酐清除率低于30ml/min）中研究过罗匹尼罗的使用。

肝功能损伤

没有肝功能损伤患者中研究过罗匹尼罗的使用。不推荐此类患者使用罗匹尼罗。

老年人

在65岁或以上的患者体内罗匹尼罗清除率降低大约15%。虽然不需要调整剂量，但罗匹尼罗剂量应个体化滴定，同时严密监测耐受性，以达到最佳临床效果。对于年龄在75岁或以上的患者，可以考虑在治疗初期减慢滴定速度。

儿童和青少年

由于缺少安全性和有效性数据，故不推荐年龄在18岁或以下的患者使用本品。

【不良反应】

罗匹尼罗的总体安全特征包括来自临床试验和上市后用药的所有适应症的不良反。以下不良反应在【注意事项】项下有更详细的描述：

日常活动期间入睡

晕厥

症状性低血压、低血压、直立性低血压

血压升高和心率变化

幻觉

异动症

重症精神障碍

多巴胺能治疗事件

视网膜病理学改变

下列不良事件按系统器官分类和频率总结。频率定义为：很常见（≥1/10）、常见（≥1/100、<1/10）、不常见（≥1/1000、<1/100）、罕见（≥1/10000、<1/1000）、极罕见（<1/10000，包括孤立事件报告）。

临床试验数据

以下在临床试验中发生率高于安慰剂，或发生率与对照药相同或更高的罗匹尼罗药物不良反应。除非另有说明，下列数据来自速释和缓释剂型的报告。

精神障碍

常见：幻觉、意识模糊；

神经系统疾病

很常见：异动症³；

常见：嗜睡²、头晕（包括眩晕）；

血管疾病

常见：体位性低血压²、低血压²；

胃肠道疾病

常见：恶心、便秘²；

全身疾病和给药部位反应

常见：外周水肿²。

1速释剂型临床试验数据；

2缓释剂型临床试验数据；

3对于晚期帕金森病患者，异动症可以在本品初始滴定期出现。在临床试验中发现降低左旋多巴剂量可以缓解异动症（见【用法用量】）。

上市后数据

在盐酸罗匹尼罗治疗帕金森病患者的上市后报告中还报告了以下事件：

免疫系统疾病

极罕见：过敏反应（包括荨麻疹、血管神经性水肿、皮疹、瘙痒）；

精神障碍

不常见：精神性反应（除幻觉外）包括谵妄、妄想、偏执。冲动控制障碍症状，冲动亢进包括性欲增强、强迫性行为，暴饮暴食，病理性嗜睡（见【注意事项】）。

攻击²；

*攻击与精神性反应和强迫症状相关。

神经系统疾病

极罕见：极度嗜睡，突发睡眠发作²；

与其他多巴胺能药物一样，在上市后，曾有极少数过度嗜睡和突发睡眠发作病例报告，主要见于帕金森病的患者。出现突发睡眠发作的患者不能抵抗入睡，在入睡前可能不会感觉到疲劳。对于已有数据，所有病例都在减量或撤药后恢复。在大多数患者同时服用了有镇静作用的药物。

血管疾病

常见：低血压、体位性低血压²；

**与其他多巴胺受体激动剂一样，在罗匹尼罗治疗中曾经观察到低血压包括体位性低血压。

胃肠道疾病

很常见：恶心；

常见：烧心；

肝胆疾病

未知：肝酶反应，主要是肝酶升高。（未知：从现有数据中无法获得不良事件发生率。）

全身性疾病及给药部位反应

非常罕见：药物戒断综合征² ↑

↑↑多巴胺激动剂戒断综合征（包括失眠、情感淡漠、焦虑、抑郁、疲乏、发汗和疼痛）。

【禁忌】

对罗匹尼罗或任何辅料过敏者。

【注意事项】

1、日常活动期间入睡

已报告使用本品治疗的患者在进行日常活动（包括操作机动车辆）期间入睡，有时导致事故。尽管使用本品的患者中有许多报告嗜睡，但有些患者没有如过度困倦等警示信号，认为在事件发生前能立即清醒。这些事件中的一部分是开始在治疗后超过一年报告。

在临床研究中接受盐酸罗匹尼罗缓释片的613例患者中，有5例突发睡眠和2例机动车辆事故，尚不清楚入睡是否为事故原因。

在为期6个月的晚期帕金森病临床研究中，盐酸罗匹尼罗缓释片组嗜睡发生率中7%（14/202），安慰剂组为4%（7/191）。但是，因为尚未对盐酸罗匹尼罗缓释片进行剂量反应的系统研究，所以最高推荐剂量下的嗜睡发生率可能高于已报告的发生率（详见【不良反应】）。

许多临床专家认为在日常活动中入睡通常发生于预先存在嗜睡的情况下，尽管患者可能没有这样的病史。因此，医师应持续就困倦或嗜睡对患者进行重复评价，尤其是在开始治疗后发生一些事件的情况下。医师也应知道，在特定活动中，在被问及是否困倦或嗜睡前患者可能并未意识到自己困倦或嗜睡。

开始盐酸罗匹尼罗缓释片治疗前，应告知患者可能发生困倦，尤其是询问患者是否存在可能增加盐酸罗匹尼罗缓释片风险的因素，如合并使用镇静类药物、存在睡眠障碍，以及合并使用可增加本品血浆水水平的药物（如环丙沙星，详见【药物相互作用】）。如果患者在需要积极参与的活动（如驾驶机动车辆、交谈、进餐等）中发生重大日间嗜睡或睡眠发作，通常应停用盐酸罗匹尼罗缓释片。如果决定继续使用盐酸罗匹尼罗缓释片，应建议患者不要驾驶机动车辆并避免其他有潜在危险的活动。对于减少剂量是否会消除从事日常活动期间的睡眠发作，目前尚无充分的信息来确定。

2、晕厥

本品治疗帕金森病患者期间观察到晕厥反应，有时与心动过缓相关。

在晚期帕金森病患者中进行的安慰剂对照研究中，接受盐酸罗匹尼罗缓释片的202例患者有2例（1%）发生晕厥，191例接受安慰剂的患者无一发生晕厥。

因为在临床研究中排除了严重心血管病患者，所以不能估计在临床实践中帕金森病患者的晕厥发生率。因此，严重心血管病患者应慎用本品。

3、低血压

在临床研究和临床经验中，多巴胺激动剂可损害血压的系统调节，导致体位性低血压，尤其在剂量递增期间。此外，帕金森病患者通常对体位激发的应答能力受损。罗匹尼罗诱发体位性低血压的作用机制被认为是由于D₂介导的对立立的去甲肾上腺素能应答钝化及随后的外周血管阻力降低所致。恶心是直立性体征和症状的常见伴随症状。鉴于这些原因，使用多巴胺受体激动剂治疗的患者一般应：(1)需要监测体位性低血压的体征和症状，尤其在剂量递增期间；(2)告知患者该风险。

临床研究中一些患者的血压变化与出现直立性体征和心动过缓相关，并且1例健康受试者发生一过性窦性停搏性晕厥。在涉及晚期帕金森病患者的安慰剂对照研究中，盐酸罗匹尼罗缓释片组的202例患者中有5例报告低血压不良事件，安慰剂组的191例患者未见报告。盐酸罗匹尼罗缓释片组有5%报告直立性低血压，安慰剂组为1%。使用各种可能提示低血压的不良事件术语，包括低血压、体位性低血压、头晕、眩晕和血压降低，对晚期帕金森病患者参加的随机、双盲、安慰剂对照研究进行分析。该分析显示这些事件的发生率盐酸罗匹尼罗缓释片组（7%、15/202）比安慰剂组（3%、6/191）高。该发生率差异的背景是患者均接受了非常仔细的剂量滴定，且该研究排除了基线时具有临床相关性心血管疾病或症状性直立性低血压的患者。

在晚期帕金森病研究的整个过程中保持对直立性生命体征（斜卧到站立）的监测，并对盐酸罗匹尼罗缓释片（相比安慰剂）相关的较基线变化进行评价。

关于研究过程中任何时间任何直立性低血压的发生频率：轻度到中度收缩压降低（≥20 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为38%，安慰剂组为31%；轻度到中度舒张压降低（≥10 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为63%，安慰剂组为58%；重度舒张压降低（≥20 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为10%，安慰剂组为7%；轻度到中度合并收缩和舒张压降低发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为23%，安慰剂组19%。

一些服用盐酸罗匹尼罗缓释片的患者也报告了与起立无关的重大血压降低，以斜卧位，重度收缩压降低（≥40 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为10%，安慰剂组为8%；重度舒张压降低（≥20 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为25%，安慰剂组为21%。

在滴定和维持阶段以及滴定阶段后向维持阶段过渡的一些病例中，观察到低血压和/或直立性低血压的发生率增加。

4、血压升高和心率变化

在晚期帕金森病的安慰剂对照研究中，与安慰剂相比，盐酸罗匹尼罗缓释片对血压或心率的平均变化无显著影响。但是盐酸罗匹尼罗缓释片治疗患者发生异常的概率增加，如下所述。

以斜卧位，重度收缩压升高（≥40 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为8%，安慰剂组为5%；以站立位，重度收缩压升高（≥40 mm Hg）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为9%，安慰剂组6%。

以斜卧位，中度心率升高（≥15次/分钟）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为23%，安慰剂组18%；中度心率降低（≥15次/分钟）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为19%，安慰剂组为17%。以站立位，重度心率升高（≥30次/分钟）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为2%，安慰剂组为<1%；中度心率降低（≥15次/分钟）发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为24%，安慰剂组为19%。

在滴定和维持阶段以及滴定阶段后向维持阶段过渡的过程中，观察到各种收缩压和/或舒张压升高发生率的增加，和/或舒张压变化发生率的增加。

治疗合并心血管疾病的患者时，应考虑服用盐酸罗匹尼罗缓释片的患者会发生血压升高和心率变化。

5、幻觉

在双盲、安慰剂对照、晚期帕金森病临床研究中，盐酸罗匹尼罗缓释片组有8%（17/202）报告幻觉，安慰剂组为2%（4/191）。幻觉导致中止治疗的发生率，盐酸罗匹尼罗缓释片组为2%（4/202），安慰剂组为1%（2/191）。

65岁及以上患者的幻觉发生率增加。本品与恩他卡朋和左旋多巴同时服用也会增加幻觉风险。在安慰剂对照临床研究中，服用恩他卡朋加左旋多巴的43例患者无一例发生幻觉，服用盐酸罗匹尼罗缓释片+左旋多巴的155例患者有9例（6%）发生幻觉，服用盐酸罗匹尼罗缓释片+恩他卡朋+左旋多巴的47例患者有7例（15%）发生幻觉。

6、异动症

盐酸罗匹尼罗缓释片可增强左旋多巴的多巴胺能不良反应，并导致使用左旋多巴治疗帕金森病的患者发生异动症和/或加重已有的异动症。减少多巴胺药物剂量可减轻该不良反应。

7、重症精神障碍

患有重症精神障碍的患者通常不使用盐酸罗匹尼罗缓释片治疗，因为这有恶化精神病的风险。此外，许多抗精神病药物可降低盐酸罗匹尼罗缓释片的疗效（详见【药物相互作用】）。

8、多巴胺能治疗报告的事件

撤药引起的高热和意识模糊：尽管在本品的临床研发期间没有报告此类事件，但是报告了与快速减少剂量、撤药，或多巴胺治疗变化相关的类似神经阻滞剂毒性综合征（表现为体温升高、肌肉僵硬、意识障碍和自主神经失调）的病例，无其他明显体征。因此，作为预防措施，推荐在盐酸罗匹尼罗缓释片治疗结束时逐渐减少剂量（详见【用法用量】）。

纤维化并发症：一些使用麦角类多巴胺剂治疗的患者报告了腹股沟纤维化、肺浸润、胸腔积液、胸膜增厚、心包炎和心脏瓣膜病变的病例。停药时这些并发症可能消退，但一般不会完全消退。

尽管认为这些不良反应与复合物的麦角结构相关，但目前尚不清楚其他非麦角类多巴胺激动剂（如盐酸罗匹尼罗或盐酸罗匹尼罗缓释片）是否会引发这些反应。

在本品的研发计划和上市后经验中已收到可能为纤维化并发症的少数报告，包括胸

控积液、胸膜纤维化、间质性肺病和心脏瓣膜病变。在临床研发项目(N=613)中,盐酸罗匹尼罗缓释片治疗2例患者发生胸腔积液。虽然该证据不足以确立本品和这些纤维化并发症之间的因果关系,但也不能完全排除本品的相关性。

黑色素瘤:一些流行病学研究已显示帕金森病患者发生黑色素瘤的风险高于一般人群。目前尚不清楚该观察到风险增加是否由帕金森病或其他因素(如用于治疗帕金森病的药物)所致。本品是用于治疗帕金森病的多巴胺激动剂之一。尽管并非与黑色素瘤风险增加有特别的相关性,但尚未对其作为风险因素的潜在作用进行系统研究。在临床研发项目(N=613)中,1例使用盐酸罗匹尼罗缓释片并同时使用左旋多巴/卡比多巴的患者发生黑色素瘤。应告知盐酸罗匹尼罗缓释片使用者上述结果,并定期进行皮肤病学筛查。

9. 视网膜病理学改变
人:由于在白化大鼠中的发现,在帕金森病患者中进行了速率罗匹尼罗片为为期2年、双盲、多中心、固定剂量、左旋多巴对照临床研究中进行了视网膜电图(ERG)评价。通过视网膜电图对总计156例患者(78例服用速率罗匹尼罗片,平均剂量为11.9 mg/日,另外78例服用左旋多巴,平均剂量为555.2mg/日)的视网膜功能障碍做了评价。研究期间治疗组间的视网膜功能没有临床显著性差异。

大白鼠:在为期2年的致毒性研究中,在所有试验剂量(相当于基于mg/m²的最大推荐人剂量(MRHD)24mg/日,的0.6~20倍)下的大白鼠中均观察到视网膜退化,但在最高剂量(50 mg/kg/日)时具有统计学显著性。但是在小白鼠中进行的为期2年的致毒性研究,或在猴子或大白鼠中有统计学的研究中,3个月没有在有色大白鼠中观察到视网膜退化。尚未在人体中确立该作用的显著性,但是这一点不容忽视,因为通常脊椎动物(如椎间盘脱落)中出现的机制破坏在人体中也会发生。

10. 与黑色素结合
在有色大鼠中发现本品与含黑色素的组织(如眼睛、皮肤)结合。单剂量给药后,长期药物在体内长期滞留,在眼中的半衰期为20天。

11. 冲动控制症状
使用多巴胺能药物治疗的患者,包括使用罗匹尼罗治疗,已有包括强迫性行为(包括病理性赌博、性欲亢进、强迫性购物和暴饮暴食)在内的冲动控制症状报告(见【不良反应】-上市后数据)。通常药物减量或停药时,这些冲动控制症状是可逆的。在一些使用罗匹尼罗的病例中,显示了其他的诱发因素,例如强迫行为由的病史或同时使用多巴胺能的治疗。

12. 对驾驶和机械操作能力的影响
尚无罗匹尼罗影响驾驶或机械操作能力的证据。患者在服用本品期间有嗜睡和头晕(包括眩晕)的可能,故应注意自己的驾驶或机械操作能力。

必须告知患者有极少数没有任何预兆的突发睡眠发作病例或明显的日间嗜睡病例(见【不良反应】),主要见于帕金森病患者,患者应注意如果在驾驶或操作机械时发生这类事件将威胁到自己和他人的安全。如果患者在需要主动参与的活动中出现明显的日间嗜睡或不睡发作,则应告知患者应避免并避免其他有潜在风险的活动。

13. 本品中还有乳糖。患有罕见遗传性半乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不得使用本品。

14. 4mg片中含有偶氮着色剂日落黄(E110),可能造成过敏反应。

15. 药物依赖。本品的动物研究和人类研究未显示发生觅药行为或身体依赖性的任何可能性。

16. 盐酸罗匹尼罗缓释片可以持续24小时释放药物。如果发生本品在胃肠道快速通过,则有药物释放不完全和药物残留经粪便排泄的风险。

17. 停止治疗时,应逐渐降低罗匹尼罗的剂量(参见【用法用量】)。当逐渐减量或停止服用多巴胺激动剂(包括罗匹尼罗)时,可能会发生非运动性不良反应,包括兴趣减退、焦虑、抑郁、疲乏、发汗及疼痛(可能重度)。上述信息在减量前应告知患者,并在减量期对患者进行定期监测。如果症状持续存在,可能需要暂时增加罗匹尼罗的剂量(参见【不良反应】)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力
尚未得到有关罗匹尼罗对人类生育力影响的数据。在雌性大鼠生育力研究中观察到了对着床的影响(见【药理毒理】项下)。未见对雄性大鼠生育力的影响。

孕妇
妊娠分类C。尚未在妊娠期妇女中进行充分且严格对照的罗匹尼罗研究。动物研究表明存在胚胎-胎毒性(见【药理毒理】项下)。所以应仅在潜在获益超过对胎儿的潜在风险的情况下,才在妊娠期服用盐酸罗匹尼罗缓释片。

预计妊娠期生理变化(包括CYP1A2活性降低)会逐渐导致母体中罗匹尼罗的全身暴露量增加(基于生理药代动力学模型,妊娠晚期约增加2倍)。

哺乳期妇女
盐酸罗匹尼罗可抑制人的催乳素分泌,因而可抑制乳汁分泌。对大鼠的研究表明,盐酸罗匹尼罗或其代谢物可通过乳汁排泄。而在人体是否通过乳汁排泄尚未知。由于许多药物通过人体乳汁排泄,而且盐酸罗匹尼罗可能对哺乳婴儿造成严重的不良反应,因此女性服药期间不应同时哺乳。

【儿童用药】
尚未确立儿童患者用药的安全性和有效性。

【老年用药】
老年患者(65岁以上)无需进行剂量调整,因为盐酸罗匹尼罗缓释片剂量是根据临床反应进行个体化滴定的(详见【药代动力学】)。在患者中进行的药代动力学研究表明,65岁以上患者的罗匹尼罗口服清除率相比年轻患者降低15%。

所有参加盐酸罗匹尼罗缓释片临床研究的帕金森病患者中,387例的年龄是65岁及以上,107例患者是75岁及以上。接受盐酸罗匹尼罗缓释片的患者中,4例在老年受试者(10%)中比在非老年受试者(2%)中更常见。接受盐酸罗匹尼罗缓释片和安慰剂的患者中总体不良事件的发生率均随年龄增加而增加。

【药物相互作用】

P450酶
体外代谢研究显示CYP1A2是负责罗匹尼罗代谢的主要酶。因此该酶的诱导剂或抑制剂具有改变罗匹尼罗清除率的可能性。在帕金森病患者中进行的一项药代动力学研究显示环丙沙星(CYP1A2抑制剂)使罗匹尼罗的C_{max}和AUC分别提高60%和84%。因此,对于已接受本品的患者,当使用或停用已知能抑制CYP1A2的药物(环丙沙星、依诺沙星、西咪替丁或氟伏沙明等)时,可能需要调整本品剂量。在帕金森病患者中进行的药代动力学相互作用试验研究了罗匹尼罗与CYP1A2代表性底物茶碱的相互作用,结果显示罗匹尼罗或茶碱的药代动力学都没有改变。

因此与其CYP1A2底物同时给药不会改变罗匹尼罗的药代动力学。

因为已知CYP1A2受吸烟诱导,所以吸烟预期可增加本品的清除率。一项在宁不宁综合征患者中进行的研究中,当对参数进行模型归一化时,吸烟者比不吸烟者的C_{max}降低约30%,AUC降低约38%。

本品及其循环代谢物并不抑制或诱导P450酶;因此,本品不可能影响其他经P450代谢的药物的药代动力学(详见【药代动力学】)。

左旋多巴
盐酸罗匹尼罗(2mg,每天3次)与卡比多巴/左旋多巴(SINEMET®10/100mg,每天2次)联合用药时,对罗匹尼罗的稳态药代动力学没有影响(n=28)。口服盐酸罗匹尼罗(2mg,每天3次)会使左旋多巴的平均稳态C_{max}增加20%,但其AUC不受影响(n=23)(详见【药代动力学】)。

雌激素
群体药代动力学研究显示:雌激素(主要为雌二醇,摄入0.6mg~3mg,历经4个月到23年)使患者口服罗匹尼罗的清除率减少36%(n=16),在用雌激素治疗时不必调整盐酸罗匹尼罗缓释片的剂量,因为会根据耐受性和是否达到最佳治疗效果来审慎调整患者的剂量。然而,如果在用盐酸罗匹尼罗缓释片治疗期间,停用雌激素或开始用雌激素,就需要对盐酸罗匹尼罗缓释片的剂量进行调整。

多巴胺拮抗剂
由于罗匹尼罗是一种多巴胺激动剂,多巴胺拮抗剂如精神安定类药物(酚噻嗪类、苯丁酰胺类和硫杂蒯类)或甲氧氯普胺可降低盐酸罗匹尼罗缓释片的疗效。严重精神病患者使用精神安定类药物治疗期间,如果要使用多巴胺激动剂,需要充分评估其获益/风险。

其他
罗匹尼罗与左旋多巴或多潘立酮没有药代动力学相互作用,故无需调整这些药物的剂量。罗匹尼罗与其他治疗帕金森病的常用药物也没有相互作用。在一项对合并使用地高辛的帕金森病患者的试验中,两药物没有相互作用,因而不需要剂量调整。

目前尚有关于罗匹尼罗与酒精之间潜在相互作用的信息,与其他有中枢活性的药物一样,患者服用本品时饮酒应谨慎。

【药物过量】

人类药物过量经验
在帕金森疾病研究项目中,已有患者无意或故意地过量服用本品。临床研究中报告的速率罗匹尼罗片的最大过量服用是7天内服用了435 mg(62.1 mg/日)。在接受超过24mg/日的患者中,报告的症状包括多巴胺能治疗期间报告的常见不良事件(恶心、头晕),以及幻觉、多汗、幽居恐怖症、舞蹈症、心悸、晕厥、虚弱、梦魇、血管迷走神经性晕厥、头痛症、激动、胸痛、起立性低血压、嗜睡和意识模糊状态等。

药物过量处理
本品药物过量的症状一般与其多巴胺能活性相关;通过适当采用多巴胺拮抗剂(如神经松驰剂或胃复安)治疗可减轻这些症状。推荐使用一般的支持性措施处理。必要时须维持生命体征。清除未被吸收的药物。

【药理毒理】

药理作用
罗匹尼罗是一种非麦角林结构的多巴胺受体激动剂,其治疗帕金森病的确切作用机制尚不清楚,但认为与其对大脑纹状核内的突触后多巴胺D₂受体的刺激作用有关。

毒理研究
遗传毒性
罗匹尼罗Ames试验、体外人淋巴细胞染色体畸变试验、体外小鼠淋巴瘤细胞试验以及小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性
雌性大鼠于交配前和交配期间以及整个妊娠期间给予罗匹尼罗,在20mg/kg/日剂量(以mg/m²计,相当于最大人体推荐剂量MRHD(24mg/日)的8倍)或更高剂量下会被破坏着床。大鼠中该影响被认为是罗匹尼罗的降催乳素作用所致。大鼠于妊娠早期(妊娠第0~8天)的催乳素依赖阶段给予低剂量(5mg/kg)罗匹尼罗,在剂量达100mg/kg/日(以mg/m²计,相当于MRHD的40倍)时未见罗匹尼罗影响雌性生育力。在给药剂量达125mg/kg/日(以mg/m²计,相当于MRHD的50倍)时,未见罗匹尼罗对雄性大鼠生育力有影响。

妊娠大鼠在器官发生期经口给予罗匹尼罗20、60、90、120、150mg/kg/日,120和150 mg/kg/天剂量下可见胚胎死亡,胎仔畸形(足趾、心血管和神经管缺陷)和变异的发生率增加,胎仔体重下降;这些药物也具有母体毒性。以mg/m²计,对胚胎/胎仔发育的未见不良影响剂量90mg/kg/日)约相当于MRHD的36倍。妊娠免于器官发生期单独经口给予罗匹尼罗1.5、20mg/kg/日(以mg/m²计,最高剂量相当于MRHD的16倍),未见对胚胎/胎仔发育的影响。妊娠免经口给予罗匹尼罗(10mg/kg/日)并与左旋多巴(250mg/kg/天)联合用药,与单用左旋多巴相比,胎仔畸形(主要为足趾缺陷)的发生率更高、程度更严重;这种联合用药也具有母体毒性。

大鼠于妊娠晚期及哺乳期经口给予罗匹尼罗0.1、110 mg/kg/日,最高剂量可导致子代神经行为受损(惊跳反射降低)和体重下降。以mg/m²计,无影响剂量(1mg/kg/天)低于MRHD。

致癌性
在CD-1小鼠中以5、15和50mg/kg/日剂量,在SD大鼠中以1.5、15和50mg/kg/日的剂量(以mg/m²计,最高剂量分别相当于MRHD的10倍和20倍)进行了2年的致毒性试验。在大鼠中,所有剂量下肾间质细胞腺瘤增加,最低剂量(1.5mg/kg)以mg/m²计,低于MRHD。在大鼠中的这些肿瘤的内分泌机制被认为与人类不相关。

在小鼠中,在50mg/kg/日(以mg/m²计,相当于MRHD的10倍)剂量时良性子宫内腺肉瘤增加,该毒性反应的无影响剂量(15mg/kg/日)以mg/m²计,相当于MRHD的3倍。

【药代动力学】

吸收:速率罗匹尼罗的临床研究中,超过88%的放射性标记剂量经尿液回收,绝对生物利用度是36%~57%,表明大约50%发生首过效应。

罗匹尼罗在24mg/日剂量范围内显示线性药代动力学(8mg速释片,每日三次)。口服2~12mg本品后,罗匹尼罗的全身暴露大约呈剂量比例性升高。口服本品时,预计罗匹尼罗将在给药4天内达到稳态浓度。

相比速释片,本品的相对生物利用度大约为100%。在给予帕金森病患者8mg本品的重复剂量研究中,本品和速率罗匹尼罗片的剂量归一化AUC_{0-24h}和C_{min}相似。本品的剂量归一化C_{max}比速率罗匹尼罗片降低12%,中位达峰浓度为6~10小时。在单剂量研究中,与空腹服药相比,健康受试者进食(即高脂肪餐)同服本品时AUC增加了大约30%,C_{max}增加了大约44%。在帕金森患者的重复剂量研究中,相比空腹给药,食物(即高脂肪餐)使AUC增加了20%,C_{max}增加了44%;T_{max}延长了3小时(中位延长)。

分布:罗匹尼罗在人体中广泛分布,表观分布容积为7.5L/kg(CV=32%)。其中10~40%与血浆蛋白结合,血液血浆比为1:1。

代谢:罗匹尼罗大部分经肝代谢。主要代谢途径是N-去丙基化和羟基化,形成去丙基化代谢物和羟基代谢物。N-去丙基化代谢物转化为氨基甲酸酯葡萄糖苷、羧酸和去丙基化羟基代谢物。罗匹尼罗的羟基代谢物被迅速葡萄糖苷化。

体外研究表明参与罗匹尼罗代谢的主要细胞色素P450同工酶是CYP1A2,已知吸烟和奥美拉唑对该酶有诱导作用,且氟伏沙星、美西律和老一代氟喹诺酮类药物如环丙沙星和诺氟沙星对该酶有抑制作用。

消除:罗匹尼罗的口服清除率是47L/hr(CV=45%),消除半衰期大约是6小时。小于10%的口服剂量以原药形式经尿液排泄。尿液中发现的主要代谢物是N-去丙基罗匹尼罗(40%),其次是羧酸代谢物(10%)和羟基代谢物的葡萄糖苷(10%)。

药物相互作用:
环丙沙星:合并使用速率罗匹尼罗(2mg,每日三次)与环丙沙星(500mg,每日两次)(CYP1A2抑制剂)使罗匹尼罗的AUC平均增加84%,C_{max}增加60%(n=12例患者)。

地高辛:10例患者合并使用速率罗匹尼罗(2mg,每日三次)与地高辛(0.125~0.25mg,每日一次),未改变地高辛的稳态药代动力学。

茶碱:12例帕金森病患者使用茶碱(300mg,每日两次,CYP1A2底物),未改变速率罗匹尼罗(2mg,每日三次)的稳态药代动力学。速率罗匹尼罗(2mg,每日三次)未改变12例帕金森病患者体内茶碱(5mg/kg/日)的药代动力学。

左旋多巴:合并使用速率罗匹尼罗(2mg,每日三次)与卡比多巴/左旋多巴(息宁10/100mg,每日两次)对罗匹尼罗的稳态药代动力学没有影响(n=28例患者)。每日三次口服速率罗匹尼罗2mg使左旋多巴的平均稳态C_{max}增加20%,但其AUC不受影响(n=23例患者)。

雌激素:人群药代动力学分析显示较高剂量的雌激素(通常与激素替代治疗[HRT]相关)使罗匹尼罗的口服清除率降低约35%。

常用药物:人群分析显示常用药物如司来吉兰、金刚烷胺、三环类抗抑郁药、苯二氮卓类药物、洛沙芬、噻嗪类利尿剂、抗组胺药和抗胆碱能药物不影响罗匹尼罗的口服清除率。人群亚组:

因为本品治疗是以低剂量开始给药,然后根据临床耐受性逐渐向上滴定,以获取最佳疗效,所以无需基于性别、体重或年龄调整初始剂量。

年龄:相比于年轻患者,65岁以上患者的口服清除率降低了大约15%。因为罗匹尼罗剂量是根据临床反应进行个体化滴定,所以无需对老年患者(65岁以上)进行剂量调整。

性别:女性和男性患者显示出相似的口服清除率。

人种:尚未评价人种对罗匹尼罗药代动力学的影响。

肾损伤:基于人群药代动力学分析,中度肾损伤患者(肌酐清除率30~50mL/min)与肌酐清除率大于50mL/min的年龄匹配人群的罗匹尼罗药代动力学没有差异。因此,无需对中度肾损伤患者进行剂量调整。

在接受定期透析的终末期肾病患者中,罗匹尼罗的口服清除率下降约30%。推荐的最大剂量限制在18mg/日(对于帕金森病患者)(参见【用法用量】)。

尚不清楚血液透析对罗匹尼罗清除率的影响,但是由于罗匹尼罗的表观分布容积相对较高(7.5L/kg),预计通过血液透析不能大量清除罗匹尼罗。

肝损伤:尚未在肝损伤患者中研究罗匹尼罗的药代动力学。

其他疾病:人群药代动力学分析显示具有高血压、抑郁、骨质疏松症/关节炎和失眠等合并症的患者与仅具有帕金森病的患者相比,罗匹尼罗的口服清除率没有变化。

【贮藏】
25°C以下,干燥处保存。

【包装】
聚酰胺/铝/聚氯乙烯缓冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔包装,10片/板,2板/盒;7片/板,4板/盒。

【有效期】
24个月

【执行标准】
YBH28492024

【批准文号】
国药准字H20249538

【上市许可持有人】
名称:杭州和泽坤元药业有限公司
注册地址:浙江省杭州市钱塘区下沙街道幸福北路468号3幢B座417室
邮政编码:310000
电话号码:0571-88065023

【生产企业】
企业名称:广州坡思超控释药业有限公司
生产地址:广州市黄埔区瑞祥路228号
邮政编码:510530
电话号码:020-22017907
网址:http://www.bostaldrug.com/

