

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ropinirol SaneXcel 2 mg
Ropinirol SaneXcel 4 mg
Ropinirol SaneXcel 8 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg ropinirolu (vo forme ropinirólium-chloridu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg ropinirolu (vo forme ropinirólium-chloridu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg ropinirolu (vo forme ropinirólium-chloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá 2 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1,71 mg laktózy, čo zodpovedá 1,8 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá 4 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,8100 mg žltej SY (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: ružové, okrúhle bikonvexné tablety s priemerom $6,8 \pm 0,1$ mm a hrúbkou $5,5 \pm 0,2$ mm.

4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: svetlohnedé, oválne bikonvexné tablety s priemerom $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm a hrúbkou $5,3 \pm 0,2$ mm.

8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: červené, oválne bikonvexné tablety s priemerom $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm a hrúbkou $5,2 \pm 0,2$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba Parkinsonovej choroby za nasledujúcich podmienok:

- Úvodná liečba ako monoterapia, aby sa oddialil začiatok liečby levodopou.
- V kombinácii s levodopou, v priebehu ochorenia, keď sa účinok levodopy znižuje alebo sa stáva nekonzistentným a nastanú fluktuácie terapeutického účinku (fluktuácie typu „end of dose“ alebo typu „on-off“).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúča sa individuálna titrácia dávky na základe účinnosti a znášanlivosti.

Úvodná titrácia dávky

Počiatočná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne počas prvého týždňa; táto dávka sa má v druhom týždni liečby zvýšiť na 4 mg jedenkrát denne. Terapeutická

odpoveď sa môže dosiahnuť pri jednej dennej 4 mg dávke tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

U pacientov, ktorí začnú liečbu tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním dávkou 2 mg/deň a vyskytnú sa u nich nežiaduce účinky, ktoré nevedia tolerovať, môže byť prínosom prechod na liečbu filmom obalenými tabletami ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) v nižšej dennej dávke, ktorá sa rozdelí na tri rovnaké dávky.

Terapeutický režim

Pacienti majú pokračovať v užívaní najnižšej dávky ropinirolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním, pri ktorej sa dosiahne kontrola príznakov.

Ak sa pri dávke 4 mg ropinirolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, denná dávka sa môže zvyšovať o 2 mg v týždňových alebo dlhších intervaloch, a to až na dávku 8 mg ropinirolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne.

Ak sa ani pri dávke 8 mg ropinirolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, denná dávka sa môže zvyšovať o 2 mg až 4 mg v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch. Maximálna denná dávka ropinirolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním je 24 mg.

Odporúča sa predpísať pacientom minimálny počet tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sú potrebné na dosiahnutie potrebnej dávky, a to s využitím najvyšších dostupných síl tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

Keď sa Ropinirol SaneXcel tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú ako prídavná liečba k levodope, je možné postupne znižovať dávku levodopy v závislosti od klinickej odpovede. V klinických štúdiách bola u pacientov súbežne užívajúcich ropinirol tablety s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znížená približne o 30 %. U pacientov s Parkinsonovou chorobou v pokročilom štádiu, liečených Ropinirolom SaneXcel tabletami s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s levodopou, sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky Ropinirolu SaneXcel tabliet s predĺženým uvoľňovaním. V klinických štúdiách sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézu (pozri časť 4.8).

Keď sa prechádza z liečby iným agonistom dopamínu na liečbu ropinirolom, pred začatím liečby ropinirolom sa musia dodržať odporúčania držiteľa rozhodnutia o registrácii pre vysadenie agonistu dopamínu.

Prechod z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním
Pacienti môžu prejsť z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň.

Dávka ropinirolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa má zakladať na celkovej dennej dávke tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním, ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním. Ak pacienti užívajú inú celkovú dennú dávku ropinirolu tabliet s okamžitým uvoľňovaním ako sú zvyčajne predpísané dávky uvedené v tabuľke, mali by prejsť na najbližšiu možnú dávku tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, ako je uvedené v tabuľke:

Tablety ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním Celková denná dávka (mg)	Tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním Celková denná 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 prechode na Ropinirol SaneXcel tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dávka môže upraviť v závislosti od terapeutickkej odpovede (pozri vyššie uvedené „Úvodná titrácia dávky“ a „Terapeutický režim“).

Prerušenie alebo ukončenie liečby

Ak je liečba prerušená na jeden deň alebo na dlhšie, má sa zväžiť opätovné začatie liečby titráciou dávky tabletami ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním.

Ak je potrebné liečbu ropinirolom ukončiť, má sa tak urobiť postupne znížením dennej dávky v priebehu jedného týždňa (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) sa nepozorovala žiadna zmena v klírense ropinirolu, čo svedčí o tom, že v tejto populácii nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Štúdia zameraná na používanie ropinirolu u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (pacienti podstupujúci hemodialýzu) preukázala, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky nasledovným spôsobom: odporúčaná počiatočná dávka Ropinirolu SaneXcel je 2 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášanlivosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka ropinirolu je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 18 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze sa nevyžadujú (pozri časť 5.2).

Používanie ropinirolu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa neskúmalo.

Porucha funkcie pečene

Používanie ropinirolu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmalo. Podávanie ropinirolu takýmto pacientom sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Ropinirol SaneXcel tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších je klírens ropinirolu znížený o približne 15 %. Hoci sa nevyžaduje úprava dávky, dávka ropinirolu sa má titrovať individuálne, so starostlivým sledovaním znášanlivosti, až do optimálnej klinickej odpovede. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa môže zväžiť pomalšia titrácia dávky počas úvodnej fázy liečby.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Ropinirol SaneXcel tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať jedenkrát denne, v približne rovnaký čas.

Ropinirol SaneXcel tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť ani deliť.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Jedlo s vysokým obsahom tuku môže u niektorých osôb zdvojnásobiť AUC a C_{max} (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy.
- Porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Somnolencia a epizódy náhleho nástupu spánku

Podávanie ropinirolu bolo spojené so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Bol hlásený náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez uvedomenia si únavy alebo varovných prejavov (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť o tejto skutočnosti poučení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov počas liečby ropinirolom. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku nesmú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Môže sa zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Psychiatrické alebo psychotické poruchy

Pacienti so závažnými psychiatrickými alebo psychotickými poruchami, alebo ktorí majú tieto poruchy v anamnéze, sa majú liečiť agonistami dopamínu len vtedy, ak potenciálne prínosy prevažujú riziká.

Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní z dôvodu možnosti vzniku poruchy kontroly impulzov. Pacientov a ich opatrovateľov je potrebné upozorniť na behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov, ktoré sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane ropinirolu, zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne mňanie peňazí alebo nakupovanie, záchvatové a kompulzívne prejedanie sa. Pri vzniku týchto príznakov má sa zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Mánia

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní z dôvodu možnosti vzniku mánie. Pacienti a ich opatrovatelia majú byť upozornení, že u pacientov liečených tabletami Ropinirolu SaneXcel sa môžu vyskytnúť príznaky mánie s príznakmi porúch kontroly impulzov alebo bez nich. V prípade výskytu takýchto príznakov sa má zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Malígny neuroleptický syndróm

Pri náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené príznaky podobné malígnemu neuroleptickému syndrómu. Preto sa odporúča ukončovať liečbu postupne (pozri časť 4.2).

Rýchly prechod gastrointestinálnym traktom

Tablety Ropinirol SaneXcel sú navrhnuté tak, aby uvoľňovali liečivo počas 24 hodín. Ak dôjde k rýchlemu prechodu gastrointestinálnym traktom, existuje riziko, že sa liečivo neuvoľní úplne a časť lieku sa vylúči stolicou.

Hypotenzia

Z dôvodu rizika hypotenzie sa u pacientov so závažnými kardiovaskulárnym ochorením (najmä koronárnou insuficienciou) odporúča sledovanie krvného tlaku, najmä na začiatku liečby.

Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (*dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

DAWS bol hlásený v súvislosti s agonistami dopamínu, vrátane ropinirolu (pozri časť 4.8). U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa má liečba ropinirolom ukončiť postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje naznačujú, že pacienti s poruchami kontroly impulzov a pacienti užívajúci vysokú dennú dávku a/alebo vysoké kumulatívne dávky agonistov dopamínu môžu mať vyššie riziko vzniku DAWS. Abstinenčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a neodpovedajú na liečbu levodopou. Pacienti majú byť informovaní o možných abstinenčných príznakoch predtým, ako sa im začne znižovať dávka ropinirolu a predtým, ako sa u nich liečba ropinirolom ukončí. Pacienti majú byť pozorne sledovaní v období postupného znižovania dávky a pri ukončovaní liečby. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinenčných príznakov sa môže zväziť dočasné opätovné podávanie ropinirolu v najnižšej účinnej dávke.

Halucinácie

Halucinácie sú známym nežiaducim účinkom liečby agonistami dopamínu a levodopou. Pacienti majú byť informovaní, že sa u nich môžu vyskytnúť halucinácie.

Pomocné látky

Ropinirol SaneXcel 2 mg

Ropinirol SaneXcel 2 mg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Ropinirol SaneXcel 4 mg

Ropinirol SaneXcel 4 mg obsahuje žltú SY (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Platí pre všetky sily

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Medzi ropinirolom a levodopou alebo domperidónom nie je farmakokinetická interakcia, ktorá by si vyžadovala úpravu dávkovania týchto liekov.

Neuroleptiká a iné centrálné pôsobiace antagonisy dopamínu, ako sú sulpirid alebo metoklopramid, môžu znižovať účinok ropinirolu, a preto sa má zabrániť súbežnému použitiu týchto liekov s ropinirolom.

U pacientov liečených vysokými dávkami estrogénov boli pozorované zvýšené plazmatické koncentrácie ropinirolu. U pacientov, u ktorých už bola začatá hormonálna substitučná terapia (*hormone replacement therapy*, HRT) sa liečba ropinirolom môže začať obvyklým spôsobom. Ak sa však HRT ukončila alebo sa začala v priebehu liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky ropinirolu v súlade s klinickou odpoveďou.

Ropinirol je metabolizovaný hlavne izoenzýmom CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdii (s 2 mg dávkou ropinirolu vo forme filmom obalenej tablety (s okamžitým uvoľňovaním), trikrát denne) u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zistilo, že ciprofloxacín zvýšil C_{max} ropinirolu o 60 % a AUC o 84 %, s potenciálnym rizikom nežiaducich účinkov. U pacientov, ktorí už užívajú ropinirol, môže byť preto pri nasadzovaní alebo ukončovaní liečby liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú CYP1A2, napr. ciprofloxacín, enoxacín alebo fluvoxamín, potrebná úprava dávky ropinirolu.

Štúdia u pacientov s Parkinsonovou chorobou zameraná na farmakokinetické interakcie medzi ropinirolom (s 2 mg dávkou ropinirolu vo forme filmom obalenej tablety (s okamžitým uvoľňovaním), trikrát denne) a teofylínom, substrátom CYP1A2, neodhalila žiadnu zmenu vo farmakokinetike ropinirolu, ani teofylínu.

Je známe, že fajčenie indukuje metabolizmus prostredníctvom CYP1A2, a preto ak pacienti počas liečby ropinirolom prestávajú alebo začínajú fajčiť, môže byť potrebná úprava dávky.

U pacientov súbežne užívajúcich antagonisy vitamínu K a ropinirol boli hlásené prípady nevyvážených hodnôt INR. Vyžaduje sa zvýšené klinické a biologické sledovanie (INR).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití ropinirolu u gravidných žien. Počas gravidity sa koncentrácie ropinirolu môžu postupne zvýšiť (pozri časť 5.2).

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Keďže potenciálne riziko u ľudí

nie je známe, odporúča sa nepoužívať ropinirol počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre pacientku neprevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Preukázalo sa, že látky súvisiace s ropinirolom prechádzajú do mlieka laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa ropinirol a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Ropinirol sa nemá používať u dojčiacich matiek, keďže môže inhibovať laktáciu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve ropinirolu na ľudskú fertilitu. V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc pozoroval vplyv na implantáciu, ale nepozoroval sa žiadny vplyv na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti liečení ropinirolom, u ktorých sa prejavila somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku musia byť poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel a zapájaniu sa do činností, pri ktorých narušená bdelosť môže pre nich alebo pre ostatné osoby predstavovať riziko závažných zranení alebo smrti (napr. obsluha strojov) až dovtedy, kým sa takéto opakované epizódy a somnolencia nevyriešia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Je vyznačené, či boli tieto nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách pri monoterapii, alebo pri prídavnej liečbe k levodope.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli hlásené buď v klinických štúdiách Parkinsonovej choroby s tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním alebo s filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v dávkach až do 24 mg/deň, alebo po uvedení lieku na trh.

	Pri monoterapii	Pri prídavnej liečbe
Poruchy imunitného systému		
Neznáme	reakcie z precitlivenosti (zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, vyrážku, pruritus)	
Psychiatrické poruchy		
Časté	halucinácie	
		zmätenosť
Menej časté	psychotické reakcie (iné ako halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju	
Neznáme	poruchy kontroly impulzov: patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne míňanie peňazí alebo nakupovanie, záchvatové a kompulzívne prejedanie sa, sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu, vrátane ropinirolu (pozri časť 4.4)	
	mánie (pozri časť 4.4)	
	agresivita*	
	syndróm dopamínovej dysregulácie	
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	somnolencia	somnolencia**

	synkopa	dyskinéza***
Časté	závrat (vrátane vertiga), náhly nástup spánku	
Menej časté	nadmerná somnolencia počas dňa	
Poruchy ciev		
Časté		posturálna hypotenzia, hypotenzia
Menej časté	posturálna hypotenzia, hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Menej časté	čkanie	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	nauzea	nauzea****
Časté	zápcha, pálenie záhy	
	vracanie, bolesť brucha	
Poruchy pečene a žľazových ciest		
Neznáme	hepatálne reakcie, hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		
Neznáme	spontánna erekcia penisu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Časté	periférny edém	
	edém nôh	
Neznáme	abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť)*****	

* Agresivita sa spájala s psychotickými reakciami ako aj s kompulzívnymi príznakmi.

** Somnolencia bola hlásená v klinických štúdiách s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním veľmi často a v klinických štúdiách s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním často.

*** U pacientov s Parkinsonovou chorobou v pokročilom štádiu sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu. V klinických štúdiách sa ukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézu (pozri časť 4.2).

**** Nauzea bola hlásená v klinických štúdiách s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním veľmi často a v klinických štúdiách s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním často.

***** V období znižovania dávky alebo pri ukončovaní podávania agonistov dopamínu vrátane ropinirolu sa môžu vyskytnúť nemotorické nežiaduce účinky (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania ropinirolom súvisia s jeho dopamínergickou aktivitou. Tieto príznaky môžu byť zmiernené zodpovedajúcou liečbou antagonistami dopamínu, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Agonisty dopamínu, ATC kód: N04BC04

Mechanizmus účinku

Ropinirol je neergolínový agonista dopamínu D2/D3, ktorý stimuluje dopamínové receptory v striate.

Ropinirol zmierňuje nedostatok dopamínu, ktorý je charakteristický pre Parkinsonovu chorobu tým, že

stimuluje dopamínové receptory v striate.

Ropinirol pôsobí v hypotalame a hypofýze, čím inhibuje sekréciu prolaktínu.

Klinická účinnosť

36-týždňová, dvojito zaslepená štúdia s výmenou liečby (tzv. „crossover“) v troch periódach v monoterapii, uskutočnená u 161 pacientov s Parkinsonovou chorobou v skorom štádiu, preukázala, že tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nie sú menej účinné ako filmom obalené tablety ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) v primárnom koncovom ukazovateli, čo bol rozdiel v zmene oproti východiskovým hodnotám v motorickom skóre na unifikovanej stupnici hodnotenia Parkinsonovej choroby (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS) (bol definovaný trojbodový rozsah pre nie menšiu účinnosť v motorickom skóre na UPDRS). Upravený priemerný rozdiel medzi tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a filmom obalenými tabletami ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) v koncovom ukazovateli štúdie bol -0,7 bodu (95 % CI: [-1,51; 0,10], $p = 0,0842$).

Po prechode na podobnú dávku alternatívnej formy tablet zo dňa na deň sa nezistil žiaden rozdiel v profile nežiaducich účinkov a úpravu dávky potrebovalo menej ako 3 % pacientov (všetky úpravy dávky boli zvýšením o jednu úroveň dávky. Pacienti nepotrebovali zníženie dávky).

24-týždňová, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, paralelná štúdia tablet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí nedosiahli optimálnu kontrolu na liečbe levodopou, preukázala klinicky relevantnú a štatisticky významnú lepšiu účinnosť oproti placebo v primárnom koncovom ukazovateli, v zmene oproti východiskovej hodnote doby bdenia strávenej v „off“ stave (t. j. v stave zlej pohyblivosti) (upravený priemerný rozdiel liečby -1,7 hodiny (95 % CI: [-2,34; -1,09], $p < 0,0001$). Toto zistenie podporili sekundárne parametre účinnosti zmeny oproti východiskovej hodnote celkovej doby bdenia strávenej v „on“ stave (t. j. v stave dobrej pohyblivosti) (+1,7 hodiny (95 % CI: [1,06; 2,33], $p < 0,0001$) a celkovej doby bdenia strávenej v „on“ fáze bez rušivých dyskinéz (+1,5 hodiny (95 % CI: [0,85; 2,13], $p < 0,0001$). Dôležité je, že sa nezistilo žiadne zvýšenie výskytu „on“ stavu s rušivými dyskinézami počas bdenia, oproti východiskovým hodnotám, ani z údajov z denných kariet ani zo skóre v položkách UPDRS.

Štúdia vplyvu ropinirolu na repolarizáciu srdca

Cielená štúdia zameraná na QT interval vykonaná u zdravých dobrovoľníkov a dobrovoľníčok, ktorým sa podávali filmom obalené tablety ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) v dávke 0,5 mg, 1 mg, 2 mg a 4 mg jedenkrát denne preukázala maximálne predĺženie QT intervalu o 3,46 milisekúnd (bodový odhad) pri 1 mg dávke oproti placebo. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre najväčší priemerný vplyv bola menej ako 7,5 milisekúnd. Vplyv ropinirolu pri vyšších dávkach sa systematicky nehodnotil.

Dostupné klinické údaje získané z cielenej štúdie zameranej na QT interval nepoukazujú na riziko predĺženia QT intervalu pri dávkach ropinirolu do 4 mg/deň. Riziko predĺženia QT intervalu nemožno vylúčiť, keďže cieľná štúdia overujúca vplyv na QT interval pri dávkach do 24 mg/deň sa neuskutočnila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť ropinirolu je približne 50 % (36 – 57 %). Po perorálnom podaní tablet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sa plazmatické koncentrácie zvyšujú pomaly, pričom medián času do dosiahnutia C_{max} je medzi 6 a 10 hodinami.

V štúdiu rovnovážneho stavu, v ktorej sa 25 pacientom s Parkinsonovou chorobou podávalo jedenkrát denne 12 mg ropinirolu vo forme tablet s predĺženým uvoľňovaním sa zistilo, že jedlo s vysokým obsahom tuku zvýšilo systémovú expozíciu ropinirolu, čo sa preukázalo priemerným zvýšením AUC o 20 % sa a priemerným zvýšením C_{max} o 44 %. T_{max} sa predĺžil o 3 hodiny. Nie je však pravdepodobné, že by tieto zmeny mali klinický význam (napr. zvýšenie incidencie nežiaducich udalostí).

Systémová expozícia ropinirolu je pri tabletách ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a filmom

obalených tabletách (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu porovnateľná, keď sa podávajú v rovnakej dennej dávke.

Distribúcia

Väzba ropinirolu na plazmatické proteíny je nízka (10 – 40 %). Veľký distribučný objem (približne 7 l/kg) ropinirolu je v zhode s jeho vysokou lipofilitou.

Biotransformácia

Ropinirol je primárne odstraňovaný metabolizmom CYP1A2 a jeho metabolity sú vylučované najmä močom. Hlavný metabolit je na zvieracích modeloch, na ktorých sa skúmala dopamínergická funkcia, najmenej 100-krát menej účinný ako ropinirol.

Eliminácia

Ropinirol je odstránený zo systémovej cirkulácie s priemerným polčasom eliminácie približne 6 hodín. Zvýšenie systémovej expozície ($C_{\max}$ a AUC) ropinirolu je približne úmerné v celom rozsahu terapeutických dávok. Po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní nie je pozorovaná žiadna zmena v perorálnom klírense ropinirolu. Vo farmakokinetických parametroch bola pozorovaná značná interindividuálna variabilita. Pri podávaní tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním za rovnovážneho stavu bola interindividuálna variabilita pri $C_{\max}$ 30 % až 55 % a pri AUC 40 % až 70 %.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí mali miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike ropinirolu.

U pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu a u pravidelne hemodialyzovaných je perorálny klírens ropinirolu znížený o približne 30 %. Perorálny klírens metabolitu SKF-104557 bol tiež znížený o približne 80 % a metabolitu SKF-89124 o približne 60 %. Preto je u pacientov s Parkinsonovou chorobou odporúčaná maximálna dávka limitovaná na 18 mg/deň (pozri časť 4.2).

Gravidita

Predpokladá sa, že fyziologické zmeny v období gravidity (vrátane zníženej aktivity CYP1A2) postupne vedú k zvýšenej systémovej expozícii ropinirolu u gravidných žien (pozri tiež časť 4.6).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc pozoroval vplyv na implantáciu v dôsledku účinku ropinirolu na zníženie hladiny prolaktínu. Je potrebné poznamenať, že prolaktín nie je potrebný na implantáciu u ľudí.

Podávanie ropinirolu brezivým potkanom v dávkach toxických pre samicu viedlo k zníženej telesnej hmotnosti plodu pri dávke 60 mg/kg/deň (priemerná hodnota AUC u potkanov sa rovná približne 2-násobku najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD)), k zvýšenej úmrtnosti plodov pri dávke 90 mg/kg/deň (približne 3-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD) a k malformáciám prstov pri dávke 150 mg/kg/deň (približne 5-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD).

U potkanov sa pri dávke 120 mg/kg/deň (približne 4-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD) nezistili teratogénne účinky a u králikov sa nepreukázal žiaden vplyv počas organogenézy, keď sa ropinirol podával samotný v dávke 20 mg/kg (9,5-násobok priemernej hodnoty $C_{\max}$ dosiahnutej pri MRHD u ľudí). Keď sa však ropinirol v dávke 10 mg/kg (4,8-násobok priemernej hodnoty $C_{\max}$ dosiahnutej pri MRHD u ľudí) podal králikom v kombinácii s perorálne podanou levodopou, výskyt malformácií prstov bol vyšší a boli závažnejšie ako pri samotnej levodope.

Toxikológia

Toxikologický profil je určený hlavne farmakologickým pôsobením ropinirolu: zmeny správania, hypoprolaktinémia, zníženie krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ptóza a salivácia. V dlhodobej štúdii bola po najvyšších dávkach (50 mg/kg/deň) pozorovaná degenerácia sietnice len u potkanov albínov

a pravdepodobne súvisela so zvýšenou expozíciou svetlu.

Genotoxická

Vo zvyčajnom súbore testov *in vitro* a *in vivo* nebol zistený žiadny genotoxický potenciál.

Karcinogenita

V dvojročných štúdiách vykonaných na myšiach a potkanoch s dávkovaniami až do 50 mg/kg/deň sa u myši nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnom účinku. U potkanov boli jedinými léziami súvisiacimi s ropinirolom hyperplázia Leydigových buniek a testikulárny adenóm, ktoré boli dôsledkom hypoprolaktinického účinku ropinirolu. Tieto lézie sa pokladajú za druhovo špecifický jav a nepredstavujú nebezpečenstvo pre klinické používanie ropinirolu.

Farmakologické štúdie bezpečnosti

In vitro štúdie preukázali, že ropinirol inhibuje prestup sprostredkovaný hERG kanálom. Hodnota IC₅₀ je 5-násobne vyššia ako predpokladaná maximálna plazmatická koncentrácia u pacientov liečených najvyššou odporúčanou dávkou (24 mg/deň), pozri časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

amínio-metakrylátový kopolymér, typ B
hypromelóza
laurylsíran sodný (E487)
kopovidón
stearát horečnatý

Filmový obal tablety 2 mg:

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
triacetín
červený oxid železitý (E172)

Filmový obal tablety 4 mg:

oxid titaničitý (E171)
hypromelóza
makrogol 400
hliníkový lak indigokarmínu (E132)
hliníkový lak žltej SY (E110)

Filmový obal tablety 8 mg:

oxid titaničitý (E171)
hypromelóza
makrogol 400
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ropinirol SaneXcel je dostupný v bielych nepriehľadných PVC/PCTFE-Al blistroch.

Veľkosti balenia: 7, 21, 28, 30, 42, 84, 90, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ropinirol SaneXcel 2 mg: 27/0195/26-S
Ropinirol SaneXcel 4 mg: 27/0196/26-S
Ropinirol SaneXcel 8 mg: 27/0197/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026