

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ROPINSTAD retard 2 mg
ROPINSTAD retard 4 mg
ROPINSTAD retard 8 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ROPINSTAD retard 2 mg
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg ropinirolu (ako ropinirólium-chlorid).

Pomocná látka so známym účinkom:

1,8 mg monohydrátu laktózy

ROPINSTAD retard 4 mg
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg ropinirolu (ako ropinirólium-chlorid).

Pomocná látka so známym účinkom:

0,81 mg žlti oranžovej (E110)

ROPINSTAD retard 8 mg
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg ropinirolu (ako ropinirólium-chlorid).

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, $6,8 \pm 0,1$ mm.

4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: svetlohnedé, oválne bikonvexné tablety, $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba Parkinsonovej choroby za nasledovných podmienok:

- Úvodná liečba ako monoterapia, aby sa oddialil začiatok liečby levodopou.
- V kombinácii s levodopou, v priebehu ochorenia, keď sa účinok levodopy vytráca alebo sa stáva neúplným 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, ktorá bude účinná a tolerovaná.

Úvodná titrácia dávky

Začiatočná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sú 2 mg jedenkrát denne počas prvého týždňa; táto dávka sa má od druhého týždňa liečby zvýšiť na 4 mg jedenkrát denne. Terapeutická odpoveď sa môže dosiahnuť pri dávke 4 mg jedenkrát denne tabletami 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 nedokážu tolerovať, môže byť prínosom prestavenie liečby na filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu s nižšou dennou dávkou, ktorá sa rozdelí na tri rovnaké dávky.

Terapeutický režim

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

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

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

Ak sa liečba preruší na jeden deň alebo dlhšie, má sa zvážiť opätovné začatie titrácie dávky (pozri vyššie).

Ak sa ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú ako prídavná liečba k levodope, je možné postupne znižovať dávku levodopy v závislosti od klinickej odpovede. V klinických skúšaniach sa u pacientov súčasne užívajúcich ropinirol tablety s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znižovala približne o 30 %. U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, liečených ROPINSTADOM retard tabletami s predĺženým uvoľňovaním v kombinovanej liečbe s levodopou, sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky ROPINSTADU retard tabliet s predĺženým uvoľňovaním. V klinických skúšaniach sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézu (pozri časť 4.8).

Ak sa prestavuje liečba z iného dopamínového agonistu na liečbu ropinirolom, pred začatím liečby ropinirolom sa musia dodržať odporúčania držiteľa rozhodnutia o registrácii o vysadení dopamínového agonistu.

Prerušenie liečby

Náhle prerušenie dopamínergnej terapie môže viesť k rozvoju neuroleptického malígneho syndrómu (pozri časť 4.4).

Tak ako aj pri iných dopamínových agonistoch, liečbu ropinirolom je potrebné ukončiť postupným znižovaním dennej dávky v priebehu obdobia jedného týždňa (pozri časť 4.4).

Prestavenie z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním

Pacienti sa môžu prestaviť z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň. Dávka ROPINSTADu retard tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa má zakladať na celkovej dennej dávke ropinirolu filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním), ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku ROPINSTADu retard tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí sa prestavujú ropinirolu filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním):

Ropinirol filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) Celková denná dávka (mg)	Ropinirol tablety 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 prestavení na ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dávka môže upraviť v závislosti od terapeutickkej odpovede (pozri vyššie uvedenú „Úvodnú titráciu dávky“ a „Terapeutický režim“).

Pediatrická populácia

ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 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 a starších sa môže zväziť pomalšia titrácia dávky počas úvodnej fázy liečby.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) sa nepozorovala žiadna zmena v klírense ropinirolu, čo svedčí o tom, že u tejto skupine pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Štúdia zameraná na používanie ropinirolu u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pacienti podstupujúci hemodialýzu) preukázala, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky nasledovným spôsobom: odporúčaná úvodná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášanlivosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 18 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze sa nevyžadujú (pozri časť 5.2).

Používanie ropinirolu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší než 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa neskúmalo.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať jedenkrát denne a v ten istý čas každý deň. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

ROPINSTAD retard tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehĺtať celé a nesmú sa žuvať, drviť ani deliť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká 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 sa spájalo so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Hlásil sa náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez uvedenia si únavy alebo varovných znakov (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 vozidlá alebo obsluhovať stroje. Možno zvážiť zníženie dávkovania alebo ukončenie terapie.

Psychiatrické alebo psychotické poruchy

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

Poruchy kontroly impulzov

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku porúch kontroly impulzov. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených agonistami dopamínu, vrátane ropinirolu, sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, agresívne správanie, kompulzívne mňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie a kompulzívne prejedanie. V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zvážiť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Mánia

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku mánie. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených ropinirolom sa môžu vyskytnúť príznaky mánie spolu s príznakmi porúch návykov a impulzov alebo bez nich. V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zvážiť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Neuroleptický malígny syndróm

Po náhlom ukončení dopamínergnej terapie boli hlásené príznaky naznačujúce neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.2).

Rýchly prechod gastrointestinálnym traktom

Tablety ROPINSTADu retard sú vyvinuté tak, aby uvoľňovali liečivo počas 24-hodinovej doby. Ak dôjde k rýchlemu prechodu gastrointestinálnym traktom, môže hroziť neúplné uvoľnenie liečiva a vylúčenie zvyšku liečiva stolicou.

Hypotenzia

Z dôvodu rizika hypotenzie sa u pacientov s ťažkým 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 alebo predtým, ako sa u nich liečba ropinirolom ukončí. Pacienti majú byť pozorne sledovaní v období postupného znižovania dávky a po ukončení liečby. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinenčných príznakov sa môže zvážiť dočasné opätovné podávanie ropinirolu v najnižšej účinnej dávke.

Halucinácie

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

Pomocné látky

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

ROPINSTAD retard 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

ROPINSTAD retard 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú azofarbivo žlté oranžová FCF (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

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 antagonisty dopamínu, ako sú sulpirid alebo metoklopramid, môžu znižovať účinnosť ropinirolu, preto je potrebné sa vyhnúť súčasnému používaniu týchto liekov s ropinirolom.

U pacientov liečených vysokými dávkami estrogénov sa pozorovali zvýšené plazmatické koncentrácie ropinirolu. U pacientok, ktoré užívajú hormonálnu substitučnú terapiu (HST) sa liečba ropinirolom môže začať obvyklým spôsobom. Ak sa však HST ukončí alebo sa nasadzuje v priebehu liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky ropinirolu v súlade s klinickou odpoveďou.

Ropinirol sa metabolizuje hlavne prostredníctvom izoenzýmu CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdii (s 2 mg dávkou filmom obalenej tablety (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu, trikrát denne) u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zistilo, že ciprofloxacín zvýšil C_{max} ropinirolu o 60 % a AUC o 84 %, s potenciálnym rizikom vzniku 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. ciprofloxacínom, enoxacínom alebo fluvoxamínom, potrebná úprava dávky ropinirolu.

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

Je známe, že fajčenie indukuje metabolizmus prostredníctvom CYP1A2, a preto môže byť potrebná úprava dávkovania, ak pacienti počas liečby ropinirolom prestanú alebo začnú fajčiť.

U pacientov, ktorí užívali kombináciu antagonistov vitamínu K a ropinirolu, 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, ropinirol sa počas gravidity neodporúča používať, 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

K dispozícii nie sú 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 znížená bdelosť môže pre nich alebo pre ostatné osoby predstavovať riziko závažných zranení alebo úmrtia (napr. obsluha strojov) až dovtedy, kým sa takéto opakované epizódy a somnolencia nevyrieši (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Je vyznačené, či sa tieto nežiaduce účinky hlásili v klinických skúšaní 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 (častosť sa nedá odhadnúť 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 skúšaníach zameraných na Parkinsonovu chorobu s ropinirolom tabletami s predĺženým uvoľňovaním alebo s filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v dávkach do 24 mg/deň, alebo v hláseniach z obdobia 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 než halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju	
Neznáme	poruchy kontroly impulzov: u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane ropinirolu sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, agresivita, kompulzívne mňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie a kompulzívne prejedanie (pozri časť 4.4)	
	mánie (pozri časť 4.4)	
	agresivita*, syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS)	
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	somnolencia	somnolencia**
	synkopa	dyskinézy***
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 podbrušia	
Poruchy pečene a žľazových ciest		
Neznáme	hepatálne reakcie, väčšinou zvýšenie pečeňových enzýmov	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		
Neznáme	spontánna erekcia penisu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Časté	periférny edém	
	opuch nôh	
Neznáme	abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (zahŕňa apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť)*****	

* Agresivita súvisela s psychotickými reakciami ako aj s kompulzívnymi príznakmi.

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

*** U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu. V klinických skúšaníach sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézy (pozri časť 4.2).

- **** Nauzea bola hlásená veľmi často v klinických skúšaniach s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaniach s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním.
- **** V období znižovania dávky alebo po ukončení 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 dopamínernou aktivitou. Tieto príznaky môžu byť zmiernené zodpovedajúcou liečbou antagonistami dopamínu, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, 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, vykonaná so 161 pacientmi s Parkinsonovou chorobou v rannom štádiu, preukázala, že tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nie sú menej účinné (non-inferiórne) ako ropinirol filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) v primárnom ukazovateli, čo bol rozdiel liečby v zmene voči východiskovým hodnotám v motorickom skóre na škále hodnotenia Parkinsonovej choroby (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (bol definovaný trojbodový rozsah pre nie menšiu (non-inferiórnu) účinnosť v motorickom skóre na UPDRS). Upravený priemerný rozdiel medzi tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a ropinirolom filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v koncovom ukazovateli štúdie bol -0,7 bodu (95 % CI: [-1,51; 0,10], p = 0,0842).

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

24-týždňová, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, štúdia s tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním s pacientmi s Parkinsonovou chorobou, ktorí nedosiahli optimálnu kontrolu liečby levodopou s paralelnými skupinami, preukázala klinicky relevantnú a štatisticky významne lepšiu (superiórnu) účinnosť voči placebo v primárnom koncovom ukazovateli (zmena proti východiskovým hodnotám času stráveného vo fáze „off“ počas bdenia cez deň) (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 proti východiskovým hodnotám celkového času vo fáze „on“ počas bdenia cez deň (t. j. v stave dobrej pohyblivosti) (+1,7 hodiny (95 % CI: [1,06;

2,33], $p < 0,0001$) a celkovej dobe 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, voči 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 so zdravými dobrovoľníkmi a dobrovoľníkmi, ktorým sa podávali filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu v dávke 0,5 mg, 1 mg, 2 mg a 4 mg jedenkrát denne preukázala maximálne predĺženie QT intervalu o 3,46 milisekundy (bodový odhad) pri 1 mg dávke v porovnaní s placebom. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre najväčší priemerný vplyv bola menej ako 7,5 milisekundy. Vplyv ropinirolu pri vyšších dávkach sa systematicky nehodnotil.

Dostupné klinické údaje získané z cieľenej 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 cieľená 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 tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sa plazmatické koncentrácie zvyšujú pomaly, medián času C_{max} sa zvyčajne dosiahne v priemere po 6 až 10 hodinách.

V bioekvivalenčnej štúdii (a steady-state study), v ktorej 25 pacientov s Parkinsonovou chorobou užívalo raz denne 12 mg tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, zvýšili jedlá s vysokým obsahom tuku systémovú expozíciu ropinirolu, o čom svedčí priemerné zvýšenie AUC o 20 % a priemerné zvýšenie C_{max} o 44 %. T_{max} sa predĺžil o 3,0 hodiny. Tieto zmeny však nie sú pravdepodobne klinicky relevantné (napr. zvýšená incidencia nežiaducich udalostí).

Systémová expozícia ropinirolu je pri tabletách ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a pri 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 sa odstraňuje hlavne metabolizáciou prostredníctvom CYP1A2 a jeho metabolity sa vylučujú najmä močom. Hlavný metabolit je najmenej 100-násobne menej účinný ako ropinirol na modeloch zvierat skúmajúcich dopaminergnú funkciu.

Eliminácia

Ropinirol sa odstraňuje 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 sa nepozorovala žiadna zmena v perorálnom klírense ropinirolu. Vo farmakokinetických parametroch sa pozorovala značná interindividuálna variabilita. Pri podávaní tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním pri rovnovážnom stave 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 ťažko poškodenú funkciu obličiek, sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike ropinirolu.

Perorálny klírens ropinirolu u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu je znížený o približne 30 %. Perorálny klírens metabolitov SKF-104557

a SKF-89124 bol tiež znížený o približne 80 % a 60 %, v uvedenom poradí. Z toho dôvodu je u týchto 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 rovná približne dvojnásobku najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke pre 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 u ľudí pri MRHD). Keď sa však ropinirol v dávke 10 mg/kg (4,8-násobok priemernej hodnoty C_{max} dosiahnutej u ľudí pri MRHD) podal králikom v kombinácii s perorálne podanou L-dopou, výskyt malformácií prstov bol vyšší a boli závažnejšie ako pri samotnej L-dope.

Toxikológia

Toxikologický profil je určený hlavne farmakologickým pôsobením ropinirolu: zmeny správania, hypoprolaktinémia, zníženie krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ptóza a salivácia. V dlhodobej štúdii sa po najvyšších dávkach (50 mg/kg/deň) pozorovala degenerácia sietnice len na bielych potkanoch, a pravdepodobne súvisela so zvýšenou expozíciou svetla.

Genotoxicita

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 myší nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnom účinku. U potkanov boli jedinými léziami súvisiacimi s ropinirolom hyperplázia Leydigových buniek a testikulárny adenóm, ktoré boli dôsledkom hypoprolaktinemického 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 draslíka sprostredkovaného hERG kanálom. Hodnota IC_{50} je minimálne 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
kopovidón
stearát horečnatý

Obal tablety:

ROPINSTAD *retard 2 mg*:

monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetín
červený oxid železitý (E172)

ROPINSTAD *retard 4 mg*:

oxid titaničitý (E171)
hypromelóza (E464)
makrogol 400
indigokarmín (E132)
žlt' oranžová (E110)

ROPINSTAD *retard 8 mg*:

oxid titaničitý (E171)
hypromelóza (E464)
makrogol 400
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení: 168 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ROPINSTAD *retard 2 mg*:

ROPINSTAD *retard 2 mg* sa dodáva v bielych nepriehľadných blistroch z PVC/PCTFE-hliníkovej fólie s obsahom 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 a 168 tabliet a v bielych nepriehľadných HDPE fľaškách s detským uzáverom so závitom a priloženým vysúšadlom, ktoré obsahujú 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 a 168 tabliet.

ROPINSTAD retard 4 mg:

ROPINSTAD retard 4 mg sa dodáva v bielych nepriehľadných blistroch z PVC/PCTFE-hliníkovej fólie s obsahom 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 a 168 tabliet a v bielych nepriehľadných HDPE fľaškách s detským uzáverom so závitom a priloženým vysúšadlom, ktoré obsahujú 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 a 168 tabliet.

ROPINSTAD retard 8 mg:

ROPINSTAD retard 8 mg sa dodáva v bielych nepriehľadných blistroch z PVC/PCTFE-hliníkovej fólie s obsahom 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 a 168 tabliet a v bielych nepriehľadných HDPE fľaškách s detským uzáverom so závitom a priloženým vysúšadlom, ktoré obsahujú 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 a 168 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ROPINSTAD retard 2 mg: 27/0038/13-S
ROPINSTAD retard 4 mg: 27/0039/13-S
ROPINSTAD retard 8 mg: 27/0040/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. februára 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026