SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

AROPILOS 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
AROPILOS 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
AROPILOS 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg ropinirolu (*ropinirolum*) (ako chlorid).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg ropinirolu (*ropinirolum*) (ako chlorid).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg ropinirolu (*ropinirolum*) (ako chlorid).

Pomocné látky so známym účinkom:
Každá 2 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 64,97 mg monohydrátu laktózy.
Každá 4 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 59,12 mg monohydrátu laktózy.
Každá 8 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 55,88 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

AROPILOS 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Ružové, škvrnité, oválne tablety, 16,0 x 8,20 mm, s vyrazeným 2x na jednej strane.

AROPILOS 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Hnedé, škvrnité, oválne tablety, 16,0 x 8,20 mm, s vyrazeným 4x na jednej strane.

AROPILOS 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Tmavoružové, škvrnité, oválne tablety, 16,0 x 8,20 mm, s vyrazeným 8x na jednej strane.

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 podania

Dávkovanie

Dospelí
Odporúča sa individuálna titrácia dávky, ktorá bude účinná a tolerovaná. AROPILOS 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).

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

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 prechod na liečbu filmom obalenými tabletami (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 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 AROPILOS 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 tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znižovala približne o 30%.
U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, liečených tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním v kombinovanej liečbe s levodopou, sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním. V klinických skúšaniach sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézu (pozri časť 4.8).

Ak sa prechádza z liečby iným dopamínovým agonistom na liečbu ropinirolom, pred začatím liečby ropinirolom sa musia dodržať odporúčania držiteľa rozhodnutia o registrácii o vysadení dopamínového agonistu.

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).

Prechod z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na AROPILOS tablety s predĺženým uvoľňovaním
Pacienti môžu prejsť z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na AROPILOS tablety s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň. Dávka AROPILOS tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa má zakladať na celkovej dennej dávke filmom obalených tabliet

ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním), ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku AROPILOS tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z ropinirolu filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním):

Prechod z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na AROPILOS tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Pediatrická populácia
AROPILOS tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov 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 zvážiť pomalšia titrácia dávky počas úvodnej fázy liečby.

Porucha funkcia obličiek
U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší než 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa neskúmalo.

Spôsob podania
Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok je uvedená v sekcii 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

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 uvedomenia si únavy alebo varovných znakov (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť o tejto skutočnosti poučení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhe strojov počas liečby ropinirolom. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Okrem toho je možné zvážiť zníženie dávkovania alebo ukončenie terapie.

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

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní z dôvodu vývoja porúch kontroly impulzov. Pacienti a opatrovatelia majú byť upovedomení, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami, vrátane AROPILOSU, sa môžu vyskytnúť behaviorálne symptómy porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido a hypersexualitu, agresívne správanie, chorobné míňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné prejedanie sa. Ak sa vyvinú takéto symptómy, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie lieku.

Neuroleptický malígny syndróm

Príznaky pripomínajúce neuroleptický malígny syndróm boli zaznamenané pri náhlom prerušení dopaminergickej liečby. Preto sa odporúča liečbu ukončovať postupne (pozri časť 4.2)

Tablety AROPILOSU 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.

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.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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

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 centrálne pôsobiace antagonisty dopamínu, ako sú sulpirid alebo metoklopramid, môžu znižovať účinnosť ropinirolu, a preto je potrebné vyhnúť sa 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 dostávali kombináciu antagonistov vitamínu K a ropinirolu, boli hlásené prípady nevyváženého INR. Zvýšené klinické a biologické sledovanie (INR) je zaručené.

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 neprevažuje 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 prejavili halucinácie, 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

Nežiaduce udalosti sú uvedené nižšie podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Je vyznačené, či sa tieto nežiaduce účinky hlásili v klinických skúšaniach pri monoterapii, alebo pri prídavnej liečbe k levodope.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 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 účinky boli hlásené buď pri Parkinsonovej chorobe v klinických skúšaniach s ropinirolom tabletami s predĺženým uvoľňovaním, alebo filmom obalenými (s okamžitým uvoľňovaním) v dávkach až do 24 mg/deň, alebo z post-marketingových hlásení:

	Pri monoterapii	**Pri prídavnej liečbe**
Poruchy imunitného systému		
Neznáme	reakcie z precitlivenosti (zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, vyrážku, pruritus)	
Psychické poruchy		
Časté	halucinácie	zmätenosť
Menej časté	psychotické reakcie (iné než halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju	
Neznáme	U pacientov liečených dopamínovými agonistami vrátane ropinirolu sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, agresivita, chorobné míňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné prejedanie sa (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).	
	agresivita*	
	syndróm dysregulácie dopamínu	
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	somnolencia	somnolencia**
	synkopa	dyskinéza***
Časté	závrat (vrátane vertiga), epizódy náhleho spánku	
Menej časté	náhly nástup spánku, 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 žlčových ciest		
Neznáme	hepatálne reakcie, hlavne zvýšené pečeňové enzýmy	
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, ktorý zahŕňa apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť. *****	

** agresivita bola spojená s psychotickými reakciami, ako aj kompulzívnymi symptómami.*

*** somnolencia bola hlásená veľmi často v klinických skúšaniach kombinovanej liečby tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaniach kombinovanej liečby tabletami s predĺženým uvoľňovaním.*

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

***** nauzea bola hlásená veľmi často v klinických skúšaniach kombinovanej liečby tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaniach kombinovanej liečby tabletami s predĺženým uvoľňovaním.*

****** Pri znižovaní alebo 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 dopamínergnou aktivitou. Tieto príznaky môžu byť zmiernené zodpovedajúcou liečbou antagonistami dopamínu, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Dopamínergické liečivá, agonisty dopamínu, ATC kód: N04BC04.

Spôsob 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 a bezpečnosť
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 prechode 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 placebu v primárnom koncovom ukazovateli (zmena oproti 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 dobrovoľníčkami, 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 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 cielená 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 liečiva 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 dopamínergnú 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 ťažkú poruchu funkcie 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 gravidným 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 dvojnásobku 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 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 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

hypromelóza
sodná soľ kroskarmelózy
maltodextrín
monohydrát laktózy
hydrogenovaný ricínový olej
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

Pigmentové zmesi
[2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:]
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
monohydrát laktózy

[4 mg & 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:]
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
monohydrát laktózy
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia:
Balenie 21, 28, 30, 42, 56, 84 a 90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistroch (hliník/hliník).

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 musí byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

AROPILOS 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 27/0347/16-S
AROPILOS 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 27/0349/16-S
AROPILOS 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 27/0351/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júla 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026