

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg ropinirolu (2,28 mg vo forme chloridu).
Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 2 mg tableta obsahuje 1,8 mg laktózy

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg ropinirolu (4,56 mg vo forme chloridu).
Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 4 mg tableta obsahuje 0,81 mg hlinitého laku oranžovej žlti (E110)

Ropinirol Neuraxpharm 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg ropinirolu (9,12 mg vo forme chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Ružové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety.

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Svetlohnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

Ropinirol Neuraxpharm 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Červené oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ropinirol Neuraxpharm je indikovaný dospelým.

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 skracuje alebo sa stáva neúplným a nastanú fluktuácie terapeutického účinku (fluktuácie typu "end of dose" alebo typu "on-off")

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúča sa individuálne dávkovanie s postupnou titráciou dávky, ktorá bude dostatočne účinná a dobre tolerovaná. Ropinirol Neuraxpharm tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať jedenkrát denne a v rovnakom čase každý deň. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo nalačno (pozri časť 5.2).

Úvodná titrácia dávky

Počiatková dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne počas prvého týždňa; táto dávka sa má na začiatku druhého týždňa 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 (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu v nižšej dennej dávke, ktorá sa rozdelí do troch rovnakých dávok.

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 zvyšovať o 2 mg v týždňových alebo dlhších intervaloch, a to až na jednu dennú 8 mg dávku tabliet 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 zvyšovať 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 alebo viac dní, má sa zvážiť opätovné začatie titrácie dávky (pozri vyššie uvedené).

Keď sa Ropinirol Neuraxpharm 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 súčasne užívajúcich Ropinirol Neuraxpharm tablety s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znížená približne o 30 %. U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou sa pri kombinovanej liečbe s levodopou môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky Ropinirol Neuraxpharm tabliet s predĺženým uvoľňovaním. V prípade ich výskytu sa má znížiť dávka levodopy.

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

Tak ako pri iných dopamínových agonistoch, liečbu ropinirolom je potrebné ukončiť postupným znižovaním dennej dávky v priebehu obdobia jedného týždňa.

Prechod z filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním) na Ropinirol Neuraxpharm tablety s predĺženým uvoľňovaním

Pacienti môžu prejsť z filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním) na Ropinirol Neuraxpharm tablety s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň. Dávka Ropinirolu Neuraxpharm tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa má zakladať na celkovej dennej dávke filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním), ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku Ropinirolu Neuraxpharm tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním):

Prechod z filmom obalených tabliet (s okamžitým uvoľňovaním) na Ropinirol Neuraxpharm tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Rovnako ako u ostatných agonistov dopamínu, liečbu ropinirolom je nutné ukončiť postupným znižovaním denných dávok v priebehu jedného týždňa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

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

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov je klírens ropinirolu znížený. Akékoľvek zvyšovanie dávky musí byť postupné a titrované podľa symptomatickej odpovede. U pacientov starších ako 75 rokov sa môže zväčšiť pomalšia titrácia dávky počas úvodnej fázy liečby.

Porucha funkcie 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 populácie nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania:

Ropinirol Neuraxpharm tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť vcelku 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).

Porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podávanie ropinirolu bolo spojené so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Menej často bol hlásený náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez uvedenia si únavy alebo varovných znakov. 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. 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.

Impulzívne poruchy zahŕňajúce patologické hráčstvo, hypersexualitu a zvýšené libido sa hlásili u pacientov liečených dopamínovými agonistami, vrátane ropinirolu, najmä pri Parkinsonovej chorobe. Takéto poruchy sa hlásili najmä po vysokých dávkach a spravidla boli po znížení dávky alebo ukončení liečby reverzibilné. V niektorých prípadoch boli prítomné rizikové faktory ako je kompulzívne správanie sa v anamnéze (pozri časť 4.8).

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 návykov a 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 pri liečbe agonistami dopamínu a levodopou. Pacienti majú byť informovaní o možnosti výskytu halucinácií.

Pomocné látky

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg obsahuje aj laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg obsahuje azofarbivo oranžový žltý (E110).

Azofarbivo oranžová žltá môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Medzi ropinirolom a levodopou alebo domperidonom 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 účinok ropinirolu, a preto sa má zabrániť súčasnému 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 (HRT) sa liečba ropinirolom môže začať obvyklým spôsobom. Ak je však HRT zastavená alebo zavedená 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 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 nežiaducich účinkov. U pacientov, ktorí už užívajú ropinirol, môže byť preto pri zavádzaní alebo prerušovaní liečby liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú CYP1A2, napr. ciprofloxacínom, enoxacínom alebo fluvoxamínom, potrebná úprava dávky ropinirolu.

Štúdia u pacientov 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 CYP1A2, a preto môže byť potrebná úprava dávkovania, ak pacienti počas liečby ropinirolom prestanú alebo začnú fajčiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití ropinirolu u gravidných žien.

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

Ropinirol sa nemá používať u dojčiacich matiek, keďže môže inhibovať laktáciu.

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 úmrtia (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.

Nežiaduce liekové reakcie hlásené v klinických štúdiách Parkinsonovej choroby s ropinirolem v dávkach až do 24 mg/deň

	<u>Pri monoterapii</u>	<u>Pri prídavnej liečbe</u>
<i>Psychické poruchy</i>		
Časté	Halucinácie	Halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Veľmi časté	Somnolencia	Dyskinéza U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu. V klinických štúdiách sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézu (pozri časť 4.2).
Časté	Závrat (vrátane vertiga)	Somnolencia, závrat (vrátane vertiga)
<i>Poruchy ciev</i>		
Časté		Posturálna hypotenzia, hypotenzia
Menej časté	Posturálna hypotenzia, hypotenzia	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	Nauzea	
Časté	Zápcha	Nauzea, zápcha
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Časté	Periférny edém	Periférny edém

Okrem vyššie uvedených nežiaducich liekových reakcií boli nasledujúce nežiaduce účinky hlásené u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí užívali filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) počas klinických štúdií (v dávkach až do 24 mg/deň) a/alebo z hlásení po uvedení na trh:

	<u>Pri monoterapii</u>	<u>Pri prídavnej liečbe</u>
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
Neznáme	Reakcie z precilivenosti (zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, vyrážku, pruritus).	
<i>Psychické poruchy</i>		
Časté		Zmätenosť
Menej časté	Psychotické reakcie (iné než halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju.	Psychotické reakcie (iné než halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju.
Neznáme	Impulzívne poruchy zahŕňajúce patologické hráčstvo a hypersexualitu i zvýšené libido sa uvádzali v hláseniach po uvedení na trh (pozri časť 4.4)	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Veľmi časté	Synkopa	

Menej časté	Náhly nástup spánku, nadmerná somnolencia počas dňa	Náhly nástup spánku, nadmerná somnolencia počas dňa
	Ropinirol je spojený so somnolenciou a menej často sa spájal s nadmernou somnolenciou počas dňa a epizódami náhleho nástupu spánku.	
Poruchy ciev		
Menej časté	Posturálna hypotenzia alebo hypotenzia je zriedkavo ťažká	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté		Nauzea
Časté	Dávenie, pálenie záhy, bolesť brucha	Pálenie záhy
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Neznáme	Hepatálne reakcie, hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Menej časté	Čkanie	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		
Neznáme	Spontánna erekcia penisu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Časté	Edém nôh	
Neznáme	Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu, ktorý zahŕňa apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť	

V období znižovania dávky alebo po ukončení podávania agonistov dopamínu, vrátane ropinirolu, sa môžu vyskytnúť nemotorické vedľajšie účinky (pozri bod 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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania ropinirolom súvisia s jeho dopaminergnou 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 zmiernuje 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, uskutočnená u 161 pacientov s Parkinsonovou chorobou v skorom štádiu preukázala, že

tablety s predĺženým uvoľňovaním nie sú menej účinné ako filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) v primárnom koncovom bode, čo bol rozdiel v zmene proti východiskovým hodnotám v skóre motorického vyšetrenia na zjednotenej škále pre hodnotenie Parkinsonovej choroby (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (bol definovaný trojbodový rozsah pre nie menšiu účinnosť v skóre motorického vyšetrenia na UPDRS) pri jednotlivých liečbach. Upravený priemerný rozdiel medzi tabletami s predĺženým uvoľňovaním a filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v koncovom bode štúdie bol -0,7 bodu (95 % CI: [-1,51; 0,10], $p=0,0842$).

Po prechode zo dňa na deň na podobnú dávku alternatívnej formy tablet 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 s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí nedosiahli optimálnu kontrolu s levodopou, preukázala klinicky relevantnú a štatisticky významnú lepšiu účinnosť oproti placebo v primárnom koncovom bode, v zmene od východiskových hodnôt v dobe bdeleného dňa 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 proti východiskovým hodnotám v celkovej dobe bdeleného dňa strávenej v "on" stave (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, proti 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 (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 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 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 tablet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sa plazmatické koncentrácie zvyšujú pomaly, pričom C_{max} sa zvyčajne dosiahne v priemere po 6 až 10 hodinách.

V bioekvivalenčnej štúdii (a steady-state study), v ktorej sa sledovalo 25 pacientov s Parkinsonovou chorobou užívajúcich 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 C_{max} o 44 %. T_{max} sa predĺžil o 3 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.

Metabolizmus

Ropinirol je odstránený hlavne metabolizmom CYP1A2 a jeho metabolity sú vylučované najmä močom. Hlavný metabolit je najmenej 100-krát menej účinný ako ropinirol u zvieracích modelov skúmajúcich dopaminergnú funkciu.

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 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Podávanie ropinirolu gravidným potkanom v dávkach toxických pre samicu viedlo k zníženej telesnej hmotnosti plodu pri dávke 60 mg/kg/deň (približne zodpovedajúcej hodnote AUC dosiahnutej pri maximálnej dávke u ľudí), k zvýšenej úmrtnosti plodov pri dávke 90 mg/kg/deň (približne 2-násobok hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej dávke u ľudí) a k malformáciám prstov pri dávke 150 mg/kg/deň (približne 3-násobok hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej dávke u ľudí). U potkanov sa pri dávke 120 mg/kg/deň (približne 2,5-násobok hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej dávke u ľudí) nezistili teratogénne účinky a u králikov sa nepreukázal žiaden vplyv na vývoj.

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 vysokých dávkach (50 mg/kg) pozorovaná degenerácia sietnice len u bielych myší, 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 dávkovaním 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 druho vo 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 IC₅₀ 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 s predĺženým uvoľňovaním: granulovaný metakrylátový kopolymér RS, hypromelóza 2208/10000, laurylsíran sodný, kopovidón, stearát horečnatý

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Film tablety: obalová sústava OPADRY II ružová (monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, červený oxid železitý (E172)).

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Film tablety: obalová sústava OPADRY Tan OY (hypromelóza, hlinitý lak oranžovej žlti (E110), indigokarmínový hlinitý lak (E132), makrogol).

Ropinirol Neuraxpharm 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Film tablety: obalová sústava OPADRY červená (hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)).

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/Al blister, škatuľka.

Biela nepriehľadná HDPE fľaša so skrutkovacím uzáverom odolným voči otvoreniu deťmi a pohyblivým desikantom.

Veľkosť balenia

Blistre: 28, 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Fľaša: 28, 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1
110 00 Praha 1 – Nové Město
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg: 27/0485/15-S
Ropinirol Neuraxpharm 4 mg: 27/0486/15-S
Ropinirol Neuraxpharm 8 mg: 27/0487/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2015
Dátum predĺženia registrácie: 28. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023