

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ropinirole Stada 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirole Stada 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirole Stada 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ropinirole Stada 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 2 mg (jako ropiniroli hydrochloridum).

Pomocná látka se známým účinkem: 1,8 mg monohydrátu laktózy

Ropinirole Stada 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 4 mg (jako ropiniroli hydrochloridum).

Pomocná látka se známým účinkem: 0,81 mg hlinitého laku oranžové žluti (E 110)

Ropinirole Stada 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 8 mg (jako ropiniroli hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: růžové kulaté bikonvexní tablety o průměru $6,8 \pm 0,1$ mm.

4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: světle hnědé oválné bikonvexní tablety o velikosti $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm.

8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: červené oválné bikonvexní tablety o velikosti $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba Parkinsonovy choroby v následujících případech:

- V monoterapii jako úvodní léčba, k oddálení zahájení léčby levodopou
- V kombinaci s levodopou v případě, že v průběhu onemocnění dojde ke snížení účinku levodopy nebo je její účinek nekonzistentní a objeví se výkyvy léčebného účinku ("end of dose" nebo "on-off" fluktuace)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučuje se stanovit dávku postupnou titrací tak, aby dávka byla dostatečně účinná a zároveň dobře tolerovaná.

Titrace dávky při zahájení léčby

Počáteční dávkou ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jsou 2 mg podávané jedenkrát denně po dobu prvního týdne. Od druhého týdne má být dávka zvýšena na 4 mg jednou denně. Terapeutický účinek může být patrný již při dávce 4 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podávané jednou denně.

Pacienti, kteří zahájili léčbu denní dávkou 2 mg ropinirolu v tabletách s prodlouženým uvolňováním a u nichž se objevily nežádoucí účinky, které nebyli schopni tolerovat, může být vhodné převést na podávání ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) v nižší denní dávce, rozdělené do tří stejných dávek.

Terapeutický režim

Pacientům je třeba podávat co nejnižší dávku tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním, při které je dosaženo symptomatické úpravy zdravotního stavu.

Pokud není kontroly symptomů dosaženo nebo udrženo při podávání dávky 4 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může být denní dávka v týdenních či delších intervalech postupně zvyšována o 2 mg až do dávky 8 mg ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Pokud není kontroly symptomů stále dosaženo nebo udrženo při podávání dávky 8 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může být denní dávka v dvoutýdenních či delších intervalech postupně zvyšována o 2 až 4 mg. Maximální denní dávka tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním je 24 mg.

Doporučuje se předepisovat potřebnou dávku v co nejmenším počtu tablet s prodlouženým uvolňováním tak, že se použijí co nejvyšší dostupné síly tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním.

Pokud je léčba na jeden či více dní přerušena, je vhodné léčbu znovu zahajovat postupnou titrací dávky (viz výše).

Pokud se přípravek Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním používá jako adjuvantní terapie k levodopě, může být dávka levodopy v závislosti na klinické odpovědi postupně snižována. V klinických studiích, kdy byl současně podáván ropinirol tablety s prodlouženým uvolňováním, byla dávka levodopy postupně snížena přibližně o 30 %. U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, kteří užívají přípravek Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s levodopou, se mohou během úvodní titrace dávky ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížením dávky levodopy lze dyskineze zlepšit (viz bod 4.8).

Pokud je pacient převáděn z jiného agonisty dopaminu na ropinirol, je třeba před nasazením ropinirolu daný přípravek vysazovat podle doporučení příslušného držitele rozhodnutí o registraci.

Přerušeni léčby

Náhlé přerušeni dopaminergní léčby může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu (viz bod 4.4).

Vysazování ropinirolu se provádí (stejně jako u jiných dopaminových agonistů) tak, že se postupně, v týdenních intervalech, snižuje velikost denních dávek (viz bod 4.4).

Převedení z ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) na přípravek Ropinirole Stada ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním:

Pacienti mohou být převedeni z ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) na přípravek Ropinirole Stada ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ze dne na den. Dávka přípravku Ropinirole Stada ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním by měla vycházet z celkové denní dávky ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním), kterou pacient užíval.

V následující tabulce jsou uvedeny doporučené dávky přípravku Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním pro pacienty, kteří jsou převáděni z ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním):

Ropinirol ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) Celková denní dávka (mg)	Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním Celková denní 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 převedení na přípravek Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním se může dávkování upravit v závislosti na terapeutické odpovědi (viz výše Zahájení léčby a Terapeutický režim).

Pediatrická populace

Podávání přípravku Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním se nedoporučuje u dětí do 18 let vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších je clearance ropinirolu snížena přibližně o 15 %. Přestože není u těchto pacientů nutné dávku upravovat, dávka ropinirolu má být titrována dle individuální odpovědi až do optimální klinické odpovědi pacienta za současného pečlivého sledování snášenlivosti. U pacientů ve věku 75 let a starších je vhodné dávku při zahajování léčby titrovat pomaleji.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min) nebyla pozorována žádná změna clearance ropinirolu, a proto není nutné u těchto pacientů dávkování upravovat.

Ve studii s podáváním ropinirolu pacientům s renálním onemocněním v terminální fázi (pacienti na hemodialýze) bylo prokázáno, že u těchto pacientů je třeba dávku upravit následujícím způsobem: Doporučená počáteční dávka ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je 2 mg jednou denně. Další zvyšování dávky se provádí na základě snášenlivosti a účinnosti. U pravidelně hemodialyzovaných pacientů je maximální doporučená dávka ropinirolu ve formě tablet

s prodlouženým uvolňováním 18 mg/den. Po dialýze není třeba další, doplňující, dávky podávat (viz bod 5.2).

Použití ropinirolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) bez pravidelné dialýzy nebylo hodnoceno.

Způsob podání

Perorální podání.

Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním se užívají jednou denně, každý den v přibližně stejnou dobu. Tablety lze užívat společně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2)

Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním se musí spolknout celé. Nesmí se žvýkat, drtit ani dělit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) bez pravidelné hemodialýzy
- Porucha funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Somnolence a epizody náhlého nástupu spánku

Ropinirol je spojován s výskytem somnolence a s epizodami náhlého nástupu spánku, zvláště u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez uvědomění si ospalosti nebo bez předcházejících varovných příznaků, byl u pacientů hlášen (viz bod 4.8). Pacienti musí být o tomto informováni a musí jim být doporučeno, aby, pokud užívají ropinirol, věnovali řízení vozidel nebo obsluhu strojů zvýšenou pozornost. Pacienti, u nichž se objevila somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku, nesmí řídit vozidla a obsluhovat stroje. Kromě toho je nutné zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

Psychiatrické nebo psychotické poruchy

Pacienti se závažnými psychiatrickými nebo psychotickými poruchami, nebo s anamnézou těchto poruch by měli být léčeni agonisty dopaminu pouze tehdy, pokud prospěšnost léčby převáží nad možnými riziky.

Impulzivní poruchy

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu, včetně ropinirolu, se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Mánie

Pacienti mají být pravidelně sledováni z důvodu možnosti rozvoje mánie. Pacienti a jejich pečovatelé si mají být vědomi toho, že při léčbě ropinirolem se mohou vyskytnout příznaky mánie s poruchou kontroly impulzů nebo bez ní. Pokud se takové příznaky vyvinou, je třeba zvážit snížení dávky/postupné vysazení.

Neuroleptický maligní syndrom

Příznaky připomínající neuroleptický maligní syndrom byly hlášeny po náhlém vysazení dopaminergní terapie. Proto se doporučuje tuto léčbu omezovat postupně (viz bod 4.2).

Zrychlení gastrointestinální pasáže

Ropinirole Stada tablety s prodlouženým uvolňováním jsou navrženy tak, aby uvolňovaly lék po dobu 24 hodin. Pokud dojde ke zrychlení gastrointestinální pasáže, hrozí riziko nekompletního uvolnění léku a zbytky léku se mohou objevit ve stolici.

Hypotenze

Vzhledem k riziku vzniku hypotenze se doporučuje u pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním (zejména při srdeční insuficienci) pravidelně monitorovat tlak krve, a to zejména na počátku léčby.

Abstinенční syndrom při vysazení agonistů dopaminu (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS byl hlášen u agonistů dopaminu, včetně ropinirolu (viz bod 4.8). Při ukončování léčby u pacientů s Parkinsonovou chorobou je třeba ropinirol vysazovat postupně (viz bod 4.2). Omezené údaje naznačují, že pacienti s impulzivními poruchami (impulse control disorders) a pacienti užívající vysokou denní dávku a/nebo vysoké kumulativní dávky agonistů dopaminu, mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje DAWS. Abstinенční příznaky mohou zahrnovat apatii, anxiету, depresi, únavu, pocení a bolest a nereagují na levodopu. Před snižováním dávky a ukončením léčby ropinirolem musí být pacienti informováni o možných abstinенčních příznacích. V průběhu snižování dávky a při ukončování léčby mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinенčních příznaků lze zvážit dočasné opětovné podání ropinirolu v nejnižší účinné dávce.

Halucinace

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem při léčbě dopaminovými agonisty a levodopou. Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu halucinací.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Ropinirole Stada 2 mg obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Ropinirole Stada 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje barvivo na bázi azosloučenin, oranžová žluť (E 110), které může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mezi ropinirolem a levodopou či domperidonem nejsou žádné farmakokinetické reakce, které by vyžadovaly úpravy dávek těchto léčivých přípravků.

Neuroleptika a jiní centrálně působící antagonisté dopaminu, jako například sulpirid nebo metoklopramid, mohou snižovat účinnost ropinirolu, a proto je potřeba se současnému podávání vyhnout.

U pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky estrogenů, byly pozorovány zvýšené koncentrace ropinirolu v plazmě. U pacientů, kteří užívají hormonální substituční terapii (HRT), lze podávání ropinirolu zahájit obvyklým způsobem. Nicméně pokud je hormonální terapie během podávání ropinirolu ukončena nebo nasazena, může být nutné dávku ropinirolu upravit.

Ropinirol je metabolizován především izoenzymem CYP1A2 ze systému cytochromu P450. Ve farmakokinetické studii (s ropinirolem ve formě potahovaných tablet- tj. s okamžitým uvolňováním, podávaným v dávce 2 mg třikrát denně) provedené u pacientů s Parkinsonovou chorobou se zjistilo, že ciprofloxacin zvyšoval hodnoty C_{max} ropinirolu o 60 % a AUC ropinirolu o 84 %, s možným rizikem

nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu může být u pacientů, kteří jsou již léčeni ropinirolem, nutné dávku ropinirolu upravit, pokud jim jsou nasazovány či vysazovány léčivé přípravky, u nichž je známo, že inhibují CYP1A2, například ciprofloxacin, enoxacin nebo fluvoxamin.

Ve studii provedené u pacientů s Parkinsonovou chorobou zaměřené na farmakokinetickou interakci mezi ropinirolem (podáván ropinirol ve formě potahovaných tablet s okamžitým uvolňováním v dávce 2 mg třikrát denně) a theofylinem, substrátem CYP1A2, se zjistilo, že ve farmakokinetice ropinirolu ani theofylinu nedošlo k žádným změnám.

Je známo, že kouření indukuje metabolismus zprostředkovaný CYP1A2, a proto, pokud pacienti v průběhu podávání ropinirolu začínají nebo přestávají kouřit, může být nutné dávku ropinirolu upravit.

U pacientů užívajících kombinaci antagonistů vitamínu K a ropinirolu byly hlášeny případy rozkolísaných hodnot INR. Doporučuje se zvýšený klinický a biologický dohled (INR).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ropinirolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Plazmatické hladiny ropinirolu se mohou v průběhu těhotenství postupně zvyšovat (viz bod 5.2).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo, a proto se ropinirol nedoporučuje v těhotenství podávat, pokud možný přínos pro matku nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Látka související s ropinirolem byla detekována v mléce potkanů. Není známo, zda se ropinirol a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Ropinirol nemá být podáván kojícím matkám, neboť může potlačit laktaci.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu u člověka. Ve studiích fertility u samic potkanů byly pozorovány účinky na implantaci. U samců nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kterým je podáván ropinirol a u nichž se vyskytnou halucinace, somnolence a/nebo náhlé epizody spánku, musí být upozorněni, aby až do doby, než tyto rekurentní epizody a somnolence ustoupí, neřídili motorová vozidla ani neprováděli činnosti, při nichž může v důsledku snížené pozornosti dojít k ohrožení jejich zdraví či života nebo zdraví či života jiných osob (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích s podáváním ropinirolu jako monoterapie nebo jako adjuvantní léčby k levodopě.

Frekvence výskytu je klasifikována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny buď v klinických studiích Parkinsonovy nemoci při podávání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nebo potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) v dávkách až 24 mg/den, nebo byly hlášeny po uvedení na trh.

	Monoterapie	Adjuvantní terapie
Poruchy imunitního systému		
Není známo	Hypersenzitivní reakce (zahrnující kopřivku, angioedém, kožní vyrážku a svědění).	
Psychiatrické poruchy		
Časté	Halucinace	Zmatenost
Méně časté	Psychotické reakce (jiné než halucinace) včetně deliria, bludů, paranoi.	
Není známo	Impulzivní poruchy: U pacientů léčených přípravkem Ropinirole Stada se může vyskytnout patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování, záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4).	
	Mánie (viz bod 4.4).	
	Agresivita *, Dopaminergní dysregulační syndrom (DDS).	
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Somnolence.	Somnolence **.
	Synkopa.	Dyskineze ***.
Časté	Závrať (včetně vertiga), náhlý nástup spánku.	
Méně časté	Nadměrná ospalost během dne.	
Cévní poruchy		
Časté		Posturální hypotenze, hypotenze.
Méně časté	Posturální hypotenze, hypotenze.	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Méně časté	Škytavka.	
Gastrointestinální poruchy		
Velmi časté	Nauzea.	Nauzea ****.
Časté	Zácpa, pálení žáhy.	
	Zvracení, bolest břicha.	
Poruchy jater a žlučových cest		
Není známo	Jaterní reakce, zejména zvýšené hladiny jaterních enzymů.	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		
Není známo	Spontánní erekce penisu.	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Časté	Periferní edém.	
	Edém dolních končetin	
Není známo	Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie, úzkosti, deprese, únavy, pocení a bolesti.*****	

* Agresivita byla spojována s psychotickými reakcemi a kompulzivními symptomy.

** Somnolence byla hlášena velmi často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s okamžitým uvolňováním a často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s prodlouženým uvolňováním.

*** U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou se dyskineze může vyskytnout během úvodní titrace ropinirolu. V klinických studiích se ukázalo, že snížení dávky levodopy může zhoršit dyskinezi (viz bod 4.2).

**** Nauzea byla hlášena velmi často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s okamžitým uvolňováním a často v klinických studiích adjuvantní terapie s formou s prodlouženým uvolňováním.

***** Při snížení dávky nebo vysazení dopaminových agonistů včetně ropinirolu se mohou vyskytnout nemotorické nežádoucí účinky (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování ropinirolem souvisejí s dopaminergní aktivitou přípravku. Tyto symptomy mohou být zmírněny podáváním vhodných antagonistů dopaminu, jako jsou např. neuroleptika nebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Agonisté dopaminu. ATC kód: N04BC04.

Mechanismus účinku

Ropinirol je neergolinový agonista dopaminových D2/D3 receptorů, který stimuluje dopaminové receptory ve striatu.

Ropinirol upravuje nedostatek dopaminu, který je charakteristický pro Parkinsonovu nemoc, stimulací dopaminergních receptorů ve striatu.

Ropinirol působením na hypothalamus a hypofýzu inhibuje sekreci prolaktinu.

Klinická účinnost

36týdenní, dvojité zaslepená, zkřížená studie probíhající ve třech obdobích provedená se 161 pacienty s časnou fází Parkinsonovy choroby prokázala non-inferioritu ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v porovnání s ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) při hodnocení primárního cílového parametru účinnosti, tj. léčebného rozdílu ve změně od vstupu do studie na základě skóre motorického vyšetření UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (bylo definováno tříbodové rozpětí non-inferiority pro skóre motorického vyšetření UPDRS). Korigovaná hodnota středního rozdílu mezi ropinirolem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) byla při dosažení cílového parametru studie -0,7 bodu (95% IS: [-1,51; 0,10], $p=0,0842$).

Po převedení z užívání ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) na ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ze dne na den nedošlo ke zhoršení profilu nežádoucích účinků a u méně než 3 % pacientů bylo nutné dávkování upravovat. (Ve všech případech, kdy bylo nutné dávku upravit, se jednalo o zvýšení dávky o jednu hladinu v dávkovacím schématu. U žádného z pacientů nebylo nutné dávku snižovat.).

24týdenní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, paralelní studie používající ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním k adjuvantní terapii u pacientů s Parkinsonovou chorobou, jejichž stav nebyl optimálně kontrolován levodopou, prokázala klinicky relevantní a statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem při hodnocení primárního cílového parametru, tj. změny od vstupu do studie v „awake time off“ (tj. čas strávený ve stavu špatné pohyblivosti) (korigovaný střední rozdíl v léčbě byl -1,7 hodin (95 % IS: [-2,34; -1,09], $p<0,0001$).

Toto zjištění bylo podpořeno sekundárními parametry účinnosti, tj. změnou od vstupu do studie v celkovém „awake time on“ (tj. čas strávený ve stavu dobré pohyblivosti) (+1,7 hodin (95 % IS: [1,06; 2,33], $p<0,0001$) a v celkovém „awake time on“ bez obtěžujících dyskinez (+1,5 hodin (95 % IS: [0,85; 2,13], $p<0,0001$). Důležité je, že od vstupu do studie nebylo zjištěno žádné zvýšení v „awake time on“ s obtěžujícími dyskinezami, a to ani na základě údajů z denních karet, ani z údajů UPDRS skóre.

Studie účinku ropinirolu na srdeční repolarizaci

Důkladná studie QT intervalu u mužských a ženských zdravých dobrovolníků, kterým byly podávány dávky 0,5 mg, 1 mg, 2 a 4 mg ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) jednou denně, prokázala, že ve srovnání s placebem se po podání dávky 1 mg ropinirolu QT interval prodlužuje o maximálně 3,46 milisekundy (bodový odhad). Horní hranice jednostranného 95% intervalu spolehlivosti byla pro největší střední účinek méně než 7,5 milisekund. Účinek ropinirolu ve vyšších dávkách nebyl systematicky hodnocen.

Dostupné klinické údaje z důkladné studie QT intervalu nenaznačily, že by podávání ropinirolu v dávkách až 4 mg/den vedlo k riziku prodloužení QT intervalu. Riziko prodloužení QT intervalu nelze vyloučit, neboť studie QT intervalu s podáváním dávek až 24 mg/den nebyly prováděny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost ropinirolu je přibližně 50 % (36 % až 57 %). Po perorálním podání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním se plazmatické koncentrace zvyšují pomalu, přičemž medián času do dosažení $C_{\max}$ je ve většině případů mezi 6 a 10 hodinami.

Ve studii, kdy byli pacienti s Parkinsonovu nemocí hodnoceni po dosažení rovnovážného stavu hladiny ropinirolu po podávání 12 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jedenkrát denně, bylo zjištěno, že po jídle s vysokým obsahem tuků se systémová expozice ropinirolu zvýšila, neboť došlo ke zvýšení AUC průměrně o 20 % a $C_{\max}$ průměrně o 44 %. $T_{\max}$ bylo dosaženo o 3 hodiny později. Nicméně se nepředpokládá, že by tyto změny byly klinicky relevantní (např. zvýšením incidence nežádoucích účinků).

Systémová expozice ropinirolu je po podání stejné denní dávky ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) srovnatelná.

Distribuce

Vazba ropinirolu na plazmatické bílkoviny je nízká (10 - 40 %). V souladu se svojí vysokou lipofilitou vykazuje ropinirol velký distribuční objem (přibližně 7 l/kg).

Biotransformace

Ropinirol je převážně metabolizován působením izoenzymu CYP1A2 a jeho metabolity jsou eliminovány zejména močí. Hlavní metabolit je na zvířecích modelech, ve kterých byla hodnocena dopaminergní funkce, přinejmenším 100krát méně účinný než ropinirol.

Eliminace

Ropinirol je ze systémové cirkulace eliminován s průměrným eliminačním poločasem přibližně 6 hodin. Zvýšení systémové expozice vůči ropinirolu ($C_{\max}$ a AUC) je v rozsahu terapeutických dávek přibližně lineární. Po jednorázovém a opakovaném perorálním podání není pozorována žádná změna v clearance ropinirolu. Byla pozorována výrazná interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů. Po podání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním byla v ustáleném stavu interindividuální variabilita $C_{\max}$ mezi 30 % a 55 % a AUC mezi 40 % a 70 %.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s Parkinsonovou nemocí a s mírou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky ropinirolu.

U pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu, kteří pravidelně podstupují hemodialýzu, byla clearance ropinirolu po perorálním podání snížena přibližně o 30 %. Clearance metabolitů ropinirolu SKF-104557 a SKF-89124 po jeho perorálním podání byla také snížena přibližně o 80 %, resp. 60 %. Z tohoto důvodu je u těchto pacientů s Parkinsonovou nemocí doporučeno maximální dávku snížit na 18 mg/den (viz bod 4.2).

Těhotenství

Předpokládá se, že fyziologické změny během těhotenství (včetně snížené aktivity CYP1A2) postupně vedou ke zvyšování systémové expozice ropinirolu u matky (viz také bod 4.6).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility u samic potkanů byly pozorovány účinky na implantaci z důvodu účinků ropinirolu na snížení hladiny prolaktinu. U člověka ovšem není prolaktin pro implantaci zásadní.

Podávání ropinirolu březím samicím potkanů v dávkách toxických pro samici vedlo ke snížení hmotnosti fetu po dávce 60 mg/kg/den (průměrná AUC u potkanů odpovídající přibližně dvojnásobku nejvyšší AUC, které je dosaženo po podávání maximální dávky u člověka (Maximum Recommended Human Dose – MRHD), zvýšení počtu fetálních úmrtí po dávce 90 mg/kg/den (dávka odpovídající přibližně trojnásobku nejvyšší AUC u MRHD) a malformací prstů po dávce 150 mg/kg/den (dávka odpovídající přibližně pětinašobku nejvyšší AUC u MRHD). Po dávce 120 mg/kg/den (dávka odpovídající přibližně čtyřnásobku nejvyšší AUC u MRHD) nebyl prokázán teratogenní účinek u potkanů, ani nebylo zaznamenáno, že by došlo k ovlivnění vývoje během organogeneze u králíků, kteří dostávali jednorázově 20 mg/kg (9,5násobek průměrné C_{max} u člověka při MRHD). Nicméně podávání ropinirolu v dávce 10 mg/kg (4,8násobek průměrné C_{max} u člověka při MRHD) králíkům v kombinaci s perorální levodopou vedlo k vyšší incidenci a závažnosti malformací prstů ve srovnání se samotnou levodopou.

Toxikologie

Toxikologický profil je v zásadě určen farmakologickým účinkem ropinirolu: změny chování, hypoprolaktinémie, snížení krevního tlaku a srdeční frekvence, ptóza a salivace. V dlouhodobé studii s podáváním nejvyšších dávek (50 mg/kg/den) byla pouze u potkaních albínů pozorována degenerace retiny a tento účinek pravděpodobně souvisel se zvýšenou expozicí světlu.

Genotoxicita

Genotoxicita nebyla v obvyklém souboru *in vitro* a *in vivo* testů pozorována.

Kancerogenita

Ve dvouletých studiích provedených na myších a potkanech s podáváním dávek až 50 mg/kg/den nebyl u myší kancerogenní účinek prokázán. U potkanů byly jedinými lézemi souvisejícími s ropinirolem hyperplazie Leydigových buněk a testikulární adenom, které byly vyvolány hypoprolaktinemickým účinkem ropinirolu. Tyto léze se považují za druhově specifický jev a nepředstavují nebezpečí s ohledem na klinické používání ropinirolu.

Farmakologické studie bezpečnosti

Studie *in vitro* prokázaly, že ropinirol inhibuje proudy zprostředkované hERG. IC₅₀ je 5x vyšší než očekávaná plazmatická koncentrace u pacientů, kterým je podávána nejvyšší doporučená dávka (24 mg/den), viz bod 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

amonio-methakrylátový kopolymer typ B
hypromelosa
natrium-lauryl-sulfát
kopovidon

magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Ropinirole Stada 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

monohydrát laktosy

hypromelosa (E 464)

oxid titaničitý (E 171)

triacetin

červený oxid železitý (E 172)

Ropinirole Stada 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

oxid titaničitý (E 171)

hypromelosa (E 464)

makrogol 400

hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

hlinitý lak oranžové žluti (E 110)

Ropinirole Stada 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

oxid titaničitý (E 171)

hypromelosa (E 464)

makrogol 400

červený oxid železitý (E 172)

černý oxid železitý (E 172)

žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: 168 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

Bílý neprůhledný PVC/PCTFE/Al blistr, nebo bílá neprůhledná HDPE lahvička s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem obsahující vysoušedlo.

Velikost balení

Ropinirole Stada 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: Balení obsahující 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 nebo 168 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Ropinirole Stada 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: Balení obsahující 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 nebo 168 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Ropinirole Stada 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: Balení obsahující 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, nebo 168 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
D-61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

2 mg: 27/679/12-C
4 mg: 27/680/12-C
8 mg: 27/681/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2023