

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rolpryna 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Rolpryna 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Rolpryna 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rolpryna 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 2 mg (ve formě hydrochloridu).

Rolpryna 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 4 mg (ve formě hydrochloridu).

Rolpryna 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje ropinirolum 8 mg (ve formě hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem

Rolpryna 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 156,48 mg laktosy.

Rolpryna 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 154,32 mg laktosy.

Rolpryna 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 149,99 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Tablety s prodlouženým uvolňováním 2 mg: Růžové podlouhlé bikonvexní tablety (délka: cca 15,1 mm, cca šířka: 8,1 mm, tloušťka: cca 6,0 mm).

Tablety s prodlouženým uvolňováním 4 mg: Světle hnědé podlouhlé bikonvexní tablety (délka: cca 15,1 mm, šířka: cca 8,1 mm, tloušťka: cca 6,0 mm).

Tablety s prodlouženým uvolňováním 8 mg: Hnědočervené podlouhlé bikonvexní tablety (délka: cca 15,1 mm, šířka: cca 8,1 mm, tloušťka: cca 6,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba Parkinsonovy choroby:

- v monoterapii jako zahajovací léčba za účelem oddálení zavádění levodopy do terapie.

- v kombinaci s levodopou, když v průběhu nemoci dochází k vyhasínání efektu levodopy nebo se odpověď na léčbu stává neúplnou a kdy se začínají v terapeutickém účinku objevovat fluktuace („end of dose“ nebo „on-off“ fluktuace).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučuje se individuální titrace dávky, kdy se bere v úvahu účinnost a snášenlivost přípravku.

Počáteční titrace

Doporučenou počáteční dávkou ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním jsou 2 mg podávané jedenkrát denně po dobu jednoho týdne. Tato dávka může být zvýšena od druhého týdne léčby na 4 mg jednou denně. Terapeutické odpovědi lze dosáhnout při dávce 4 mg ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Pacienty, u kterých se při zahajovací dávce ropinirolu 2 mg/denně tablet s prodlouženým uvolňováním projeví nežádoucí účinky, které nemohou tolerovat, může být přínosné převést na nižší denní dávku ropinirolu tablet s okamžitým uvolňováním, rozdělenou do tří stejných dávek.

Terapeutický režim

Pacienti mají být udržováni na nejnižší dávce ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním, která umožňuje kontrolu symptomů.

Pokud není dosažena a udržena dostatečná kontrola symptomů při dávce 4 mg ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může být denní dávka zvýšena o 2 mg v týdenním nebo větším intervalu až do dávky 8 mg ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Pokud není dosažena a udržena dostatečná kontrola symptomů při dávce 8 mg ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může být denní dávka zvýšena o 2 mg až 4 mg ve dvoutýdenních nebo větších intervalech. Maximální denní dávka ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním je 24 mg.

Doporučuje se, aby bylo pacientům předepsáno co nejmenší množství tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním, které jsou nutné k dosažení požadované dávky za využití nejsilnější dostupné síly ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním.

Pokud je léčba přerušena na jeden nebo několik dnů, má se zvážit znovuzahájení léčby titrací dávky (viz výše).

Pokud se přípravek Rolpryna, 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 souběžně podáván přípravek Rolpryna, tablety s prodlouženým uvolňováním, byla dávka levodopy postupně snížena přibližně o 30 %. U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou, kteří užívají tablety s prodlouženým uvolňováním ropinirolu v kombinaci s levodopou, se mohou během úvodní titrace dávky tablet s prodlouženým uvolňováním ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížením dávky levodopy lze dyskineze zlepšit (viz bod 4.8).

Pokud je pacient převáděn z terapie jiným dopaminovým agonistou na terapii ropinirolem, má být tato látka postupně vysazována podle doporučení držitele rozhodnutí o registraci před tím, než se zahájí léčba ropinirolem.

Stejně jako u jiných dopaminových agonistů je nutné vysazování ropinirolu provádět postupně snižováním denní dávky v intervalech jednoho týdne (viz bod 4.4).

Převedení z ropinirolu tablet s okamžitým uvolňováním na přípravek Rolpryna, tablety s prodlouženým uvolňováním

Pacienti mohou být převedeni z ropinirolu tablet s okamžitým účinkem na přípravek Rolpryna, tablety s prodlouženým uvolňováním, den ze dne. Dávka přípravku Rolpryna, tablet s prodlouženým uvolňováním, musí být stanovena na základě celkové denní dávky ropinirolu tablet s okamžitým uvolňováním, které pacient užíval. Tabulka níže ukazuje doporučené dávky přípravku Rolpryna, tablet s prodlouženým uvolňováním, pro pacienty převáděné z ropinirolu tablet s okamžitým uvolňováním:

Převedení z ropinirolu tablet s okamžitým uvolňováním na přípravek Rolpryna, tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirol, tablety s okamžitým uvolňováním Celková denní dávka (mg)	Rolpryna, 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 Rolpryna, tablety s prodlouženým uvolňováním, může být dávka upravena v závislosti na terapeutické odpovědi (viz výše „Zahájení léčby“ a „Terapeutický režim“).

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 souběžného pečlivého sledování snášenlivosti. U pacientů ve věku 75 let a starších je vhodné dávku při zahajování léčby titrovat pomaleji.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů, kteří mají lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min), nebyla pozorována změna clearance ropinirolu, proto není nutné u těchto pacientů upravovat dávkování.

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 dialyzovaných pacientů je maximální doporučená dávka 18 mg/den. Po hemodialýze 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.

Pediatrická populace

Tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Rolpryna nejsou určeny pro podání dětem do 18 let, vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Rolpryna se mají užívat jednou denně, každý den ve stejnou dobu. Tablety lze užívat společně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Rolpryna se musí spolknout celé, nesmí se žvýkat, drtit ani dělit, protože obal zajišťuje prodloužené uvolňování.

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 byl spojován s výskytem somnolence a s epizodami náhlého nástupu spánku, zvláště u pacientů s Parkinsonovou chorobou. U pacientů byl hlášen náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez uvědomění si ospalosti nebo bez předcházejících varovných příznaků (viz bod 4.8). Pacienti musí být o tomto informováni a musí jim být doporučeno, aby pokud užívají ropinirol, byli ostražití při řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacienti, u nichž se objevila somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení vozidel nebo obsluhy strojů. Kromě toho je nutné zvážit redukci dávky nebo ukončení léčby.

Psychiatrické nebo psychotické poruchy

Pacienti se závažnými psychiatrickými a psychotickými poruchami, nebo jejich anamnézou, nesmí být léčeni agonisty dopaminu, pokud prospěšnost léčby nepřeváží možná rizika.

Poruchy kontroly impulzů (Impulse control disorder, ICD)

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně přípravku Rolpryna 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, má 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 tabletami ropinirolu se mohou vyskytnout příznaky mánie s poruchou kontroly impulzů nebo bez ní. Pokud se tyto příznaky objeví, má se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Neuroleptický maligní syndrom

Po náhlém vysazení dopaminergní léčby byly hlášeny příznaky připomínající neuroleptický maligní syndrom. Proto se doporučuje léčbu vysazovat postupně (viz bod 4.2).

Abstinenční 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. Abstinenční příznaky mohou zahrnovat apatii, anxieta, depresi, únavu, pocení a bolest a nereagují na levodopu. Před snižováním dávky a ukončením léčby ropinirolem musí být pacienti informováni o možných abstinčních příznacích. V průběhu snižování dávky a při ukončování léčby mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinčních 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.

Zrychlení gastrointestinální pasáže

Tablety ropinirolu 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

U pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním (především s koronární insuficiencí) se zvláště na začátku léčby doporučuje sledovat krevní tlak kvůli možnému riziku vzniku hypotenze.

Přípravek Rolpryna tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Mezi ropinirolem a levodopou nebo domperidonem nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce, které by vyžadovaly úpravu dávkování zmíněných přípravků.

Neuroleptika a jiní centrálně působící antagonisté dopaminu, jako například sulpirid nebo metoklopramid, mohou snižovat účinek ropinirolu, a proto se tyto látky nemají podávat souběžně.

Ropinirol je metabolizován především izoenzymem CYP1A2 ze systému cytochromu P450. Ve farmakokinetické studii provedené u pacientů s Parkinsonovou chorobou (s ropinirolem tabletami s okamžitým uvolňováním o dávce 2 mg podávané třikrát denně) se zjistilo, že ciprofloxacin zvyšoval hodnoty C_{max} a AUC u ropinirolu na 60 % respektive 84 % s možným rizikem nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu může být u pacientů, kteří jsou již léčeni ropinirolem, nutná úprava dávky ropinirolu, pokud jim byly nasazeny nebo vysazeny léky známé tím, že inhibují CYP1A2, například ciprofloxacin, enoxacin nebo fluvoxamin.

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

Při podávání vysokých dávek estrogenů byla pozorována zvýšená koncentrace ropinirolu v plazmě. U pacientek, u nichž již byla zahájena hormonální substituční terapie (HRT), může být užívání ropinirolu zahájeno podle doporučeného schématu. Pokud se však HRT přeruší nebo zahájí během užívání ropinirolu, může to vyvolat nutnost úpravy dávkování ropinirolu podle klinické odpovědi pacientky.

Je známo, že kouření indukuje metabolismus CYP1A2. Proto bude pacientům, kteří během léčby ropinirolem přestali nebo začali kouřit, zřejmě nutné upravit dávku.

U pacientů, kteří dostávají kombinaci antagonistů vitamínu K a ropinirolu, byly hlášeny případy nevyrovnaného INR. Zvýšené klinické a biologické sledování (INR) je odůvodněné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní 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). Vzhledem k tomu, že potenciální riziko pro lidi není známo, doporučuje se, aby byl ropinirol užíván během těhotenství jen pokud potenciální užitek pro pacientku převýší riziko pro plod.

Kojení

Ropinirol byl detekován v mateřském mléce potkanů. Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování ropinirolu a jeho metabolitů do mateřského mléka a nelze tudíž vyloučit riziko pro kojené dítě. Ropinirol nemá být podáván v průběhu kojení, protože může inhibovat laktaci.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích ropinirolu na lidskou plodnost. U potkanů byl ve studiích zkoumajících samičí plodnost pozorován vliv na implantaci (viz bod 5.3). U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rolpryna má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti léčení ropinirolem, u nichž se objevila halucinace, somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být informováni, že se musí zdržet řízení vozidel nebo vykonávat činnosti, kde zhoršená pozornost může způsobit, že se oni nebo ostatní dostanou do rizika vážného úrazu nebo smrti (například při obsluze strojů), pokud tyto recidivující epizody a somnolence neodezní (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle systému orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích při monoterapii nebo adjuvantní terapii s levodopou.

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 $< 1/1\,000$), 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, tablet s prodlouženým uvolňováním nebo tablet s okamžitým uvolňováním, v dávkách až 24 mg/den, nebo z post-marketingových hlášení.

	Použití v monoterapii	Použití v adjuvantní terapii
Poruchy imunitního systému		
Není známo	Hypersenzitivní reakce (zahrnující kopřivku, angioedém, kožní vyrážku a svědění)	
Psychiatrické poruchy		
Časté	Halucinace	Halucinace Zmatenost
Méně časté	Psychotické reakce (jiné než halucinace) včetně deliria, klamavých představ, paranoi	
Není známo	Patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování, záchvatovité a nutkavé přejídání se mohou objevit u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně ropinirolu. (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“).	
Není známo	Mánie (viz bod 4.4), agresivita*, dopaminový dysregulační syndrom	
Poruchy nervového systému		
Velmi časté	Somnolence	Somnolence**
	Synkopa	Dyskineze***
Časté	Závrať (včetně vertiga), náhlý nástup spánku	
Méně časté	Nadměrná denní somnolence	
Cévní poruchy		
Časté		Posturální hypotenze, hypotenze

Méně časté	Posturální hypotenze, hypotenze	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Méně časté	Škytavka	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea	Nauzea****
Časté	Zácpa, pálení žáhy	
	Zvracení, bolest břicha	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Není známo	Jaterní reakce, zejména zvýšení jaterních enzymů	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		
Není známo	Spontánní erekce penisu	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Časté	Periferní edém	
	Otok dolních končetin	
Není známo	Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty (včetně apatie, anxiety, deprese, únavy, pocení a bolesti)*****	

* Agresivita souvisela s psychotickými reakcemi a kompulsivními symptomy.

** Somnolence byla hlášena velmi často v klinických studiích při použití v adjuvantní terapii ve formě s okamžitým uvolňováním a často v klinických studiích při použití v adjuvantní terapii ve formě s prodlouženým uvolňováním.

*** U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou se mohou během iniciační titrace dávky ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížením dávky levodopy lze dyskineze zlepšit (viz bod 4.2).

**** Nauzea byla hlášena velmi často v klinických studiích při použití v adjuvantní terapii ve formě s okamžitým uvolňováním a často v klinických studiích při použití v adjuvantní terapii ve formě 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: <http://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: antiparkinsonika, agonisté dopaminu, ATC kód: N04BC04

Mechanismus účinku

Ropinirol patří do skupiny neergolinových D2/D3 agonistů dopaminu, který stimuluje dopaminové receptory ve striátu. Ropinirol snižuje projevy nedostatku dopaminu, který je charakteristický pro Parkinsonovu chorobu stimulací dopaminergních receptorů ve striátu.

Ropinirol inhibuje sekreci prolaktinu působením na hypotalamus a hypofýzu.

Klinická účinnost

36týdenní, dvojitě zaslepená, zkřížená studie probíhající ve třech obdobích provedená se 161 pacienty s časnou fází Parkinsonovy choroby prokázala non-inferioritu monoterapie za použití ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním v porovnání s terapií ropinirolu tabletami s okamžitým uvolňováním při hodnocení primárního ukazatele 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). Upravený střední rozdíl léčby mezi ropinirolem tabletami s prodlouženým uvolňováním a ropinirolem tabletami s okamžitým uvolňováním v ovlivnění primárního ukazatele účinnosti studie byl -0,7 bodu (95% IS: [-1,51; 0,10], $p=0,0842$).

Po převedení z užívání na podobné dávky jiné lékové formy ze dne na den nedošlo ke změně profilu nežádoucích účinků a méně než 3 % pacientů požadovalo úpravu dávkování (zvýšení o jednu hladinu v dávkovacím schématu). Žádný pacient nevyžadoval snížení dávky).

24týdenní, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, paralelní studie používající ropinirol tablety s prodlouženým uvolňováním 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 ukazatele účinnosti, tj. změny od vstupu do studie v „awake time off“ (tj. čas strávený ve stavu špatné pohyblivosti) (upravený 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 dyskinezí (+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 dyskinezemi, a to ani na základě údajů z denních karet, ani z údajů UPDRS skóre.

Studie vlivu ropinirolu na srdeční repolarizaci

Důkladná QT studie provedená u zdravých dobrovolníků, mužů a žen, kteří dostávali dávky 0,5; 1; 2 a 4 mg ropinirolu tablet s okamžitým uvolňováním jednou denně ukázala maximální zvýšení QT intervalu u dávky 1 mg v trvání 3,46 milisekund (bod odhadu) v porovnání s placebem. Horní mez jednostranného 95% konfidenčního intervalu pro největší průměrný účinek byl méně než 7,5 milisekund. Vliv ropinirolu ve vyšších dávkách nebyl systematicky hodnocen.

Dostupné klinické údaje z důkladné QT studie nenaznačují riziko prodloužení QT v dávkách ropinirolu do 4 mg/den. Riziko prodloužení QT nemůže být vyloučeno, vzhledem k tomu, že důkladná QT studie v dávkách až do 24 mg/den nebyla provedena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost ropinirolu je přibližně 50 % (36 % až 57 %). Po perorálním podání ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním se plazmatické koncentrace zvyšují pomalu, přičemž C_{max} se dosáhne zpravidla za 6 hodin až 10 hodin.

Ve steady-state studii, ve které užívalo 25 pacientů s Parkinsonovou chorobou jedenkrát denně 12 mg ropinirolu tablet s prodlouženým účinkem, zvýšilo jídlo s vysokým obsahem tuků celkovou expozici ropinirolu, což se projevilo průměrně 20 % zvýšením AUC a průměrně 44 % zvýšením C_{max} a prodloužením T_{max} o 3 hodiny. Je však nepravděpodobné, že tyto změny jsou klinicky relevantní (např. zvýšená incidence nežádoucích účinků).

Systémová expozice ropinirolu je srovnatelná pro ropinirol tablety s prodlouženým účinkem a ropinirol tablety s okamžitým uvolňováním při stejné denní dávce.

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 perorální clearance ropinirolu. Ve farmakokinetických parametrech byla mezi jednotlivci pozorována velká variabilita. Po ustáleném podávání ropinirolu tablet s prodlouženým uvolňováním byla mezi jednotlivci variabilita pro $C_{\max}$ mezi 30 % a 55 % a pro AUC mezi 40 % a 70 %.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s Parkinsonovou nemocí a s lehkou 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

Fyziologické změny v těhotenství (včetně snížení aktivity CYP1A2) postupně mohou vést ke zvýšení systémové expozice ropinirolu u matky (viz také bod 4.6).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility na potkanech byly pozorovány účinky na implantaci způsobené účinky ropinirolu na prolaktin (snížení hladiny prolaktinu). Prolaktin není u člověka zásadní pro implantaci.

Podání ropinirolu březím potkanům v dávkách toxických pro samici způsobilo sníženou tělesnou hmotnost plodu při dávce 60 mg/kg/den (přibližně 2násobek průměrné AUC při maximální doporučené dávce u člověka), zvýšenou četnost úmrtí plodu při dávce 90 mg/kg/den (přibližně 3násobek průměrné AUC při maximální doporučené dávce u člověka) a malformace prstů při dávce 150 mg/kg/den (přibližně 5násobek průměrné AUC při maximální doporučené dávce u člověka). Při dávce 120 mg/kg/den (přibližně 4násobek průměrné AUC při maximální doporučené dávce u člověka) nebyl prokázán teratogenní účinek u potkanů, ani nebylo zaznamenáno, že by došlo k ovlivnění organogeneze u králíků při samostatném podání 20 mg/kg (9,5násobek průměrné $C_{\max}$ u člověka při maximální doporučené dávce). Nicméně při dávce ropinirolu 10 mg/kg (4,8násobek průměrné $C_{\max}$ u člověka při maximální doporučené dávce) podávané králíkům v kombinaci s perorální L-dopou byl zaznamenán vyšší výskyt a závažnost malformací prstů než u samotné L-dopy.

Toxikologie

Toxikologický profil je určen hlavně farmakologickou aktivitou ropinirolu: změny chování, hypoprolaktinémie, snížení krevního tlaku a srdeční frekvence, ptóza a salivace. V dlouhodobé studii

byla při nejvyšších dávkách (50 mg/kg/den) pozorována degenerace sítnice jen u bílých potkanů, pravděpodobně související se zvýšenou expozicí světlu.

Genotoxicita

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

Karcinogenita

Ve dvouletých studiích provedených na myších a potkanech v dávkách až 50 mg/kg nebyl u myši prokázán karcinogenní účinek. 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.

Bezpečnostní farmakologie

In vitro studie ukázala, že ropinirol inhibuje hERG mediované proudy. IC₅₀ je 5násobně vyšší než očekávaná maximální plazmatická koncentrace u pacientů, kteří byli léčeni nejvyšší doporučenou dávkou (24 mg/den), viz bod 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hypromelosa 2208
Monohydrát laktosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Karbomery 4000-11000 mPa.s
Hydrogenovaný ricinový olej
Magnesium stearát

Rolpryna 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Potahová vrstva:

Hypromelosa 2910
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Rolpryna 4 mg a 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Potahová vrstva:

Hypromelosa 2910
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou dodávány v krabičkách po 21, 28, 42 a 84 tabletách s prodlouženým uvolňováním v OPA/Al/PVC//Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rolpryna 2 mg: 27/048/11-C

Rolpryna 4 mg: 27/049/11-C

Rolpryna 8 mg: 27/050/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 5. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 7. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).