

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

## 1. IME ZDRAVILA

Rolpryna SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
 Rolpryna SR 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
 Rolpryna SR 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Rolpryna SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*  
 Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).

*Rolpryna SR 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*  
 Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).

*Rolpryna SR 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*  
 Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

*Rolpryna SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*  
 Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 156,48 mg laktoze.

*Rolpryna SR 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*  
 Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 154,32 mg laktoze.

*Rolpryna SR 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*  
 Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 149,99 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

*2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:* Rožnate, izbočene, ovalne tablete (dolžina: približno 15,1 mm, širina: približno 8,1 mm, debelina: približno 6 mm).

*4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:* Svetlo rjavkaste, izbočene, ovalne tablete (dolžina: približno 15,1 mm, širina: približno 8,1 mm, debelina: približno 6 mm).

*8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:* Rjavkasto rdeče, izbočene, ovalne tablete (dolžina: približno 15,1 mm, širina: približno 8,1 mm, debelina: približno 6 mm).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni pod sledečimi pogoji:

- Začetno zdravljenje bolezni v obliki monoterapije z namenom podaljšati čas do začetka zdravljenja z levodopo.
- V kombinaciji z levodopo v času trajanja bolezni, kadar učinek levodope začne pešati ali ni več

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

konstanten in pride do nestalnega terapevtskega učinka (fluktuacija tipa "end of dose" ali "on-off").

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

#### Odrasli

Glede na učinkovitost zdravila in na to, kako ga bolnik prenaša, je priporočljiva individualna titracija odmerka.

#### *Začetna titracija*

Začetni odmerek ropinirola, v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, je 2 mg enkrat na dan prvi teden zdravljenja. Drugi teden zdravljenja je treba odmerek povečati na 4 mg enkrat na dan. Pri tem odmerku že lahko opazimo terapevtski odziv.

Bolnikom, ki začnejo zdravljenje z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 2 mg/dan in pri katerih se pojavijo neželeni učinki, ki jih ne morejo prenašati, bo morda koristil prehod na zdravljenje s tabletami ropinirola s takojšnjim sproščanjem v manjšem dnevnem odmerku, razdeljenem na tri enake odmerke.

#### *Terapevtski režim*

Bolniki morajo prejemati najmanjši odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, ki je potreben za obvladovanje simptomov.

Če z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 4 mg enkrat na dan ne dosežemo oz. ne ohranimo zadostnega nadzora simptomov, lahko odmerek v tedenskih ali daljših presledkih povečujemo po 2 mg, in sicer do 8 mg enkrat na dan.

Če tudi z ropinirolom, v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 8 mg enkrat na dan ne dosežemo oz. ne ohranimo zadostnega nadzora simptomov, lahko dnevni odmerek v dvotedenskih ali daljših presledkih povečujemo po 2 mg, in sicer do 4 mg. Največji dnevni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je 24 mg.

Priporočljivo je, da bolnikom predpišemo najmanjše število tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem, ki je potrebno, da dosežemo želeni odmerek. Uporabimo največjo jakost, ki je na voljo.

Če se zdravljenje prekine za dan ali več, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravljenja s titracijo odmerka (glejte zgoraj).

Kadar tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR dajemo kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z levodopo, lahko odmerek levodope glede na klinični odziv postopoma zmanjšujemo. V kliničnih študijah, v katerih so bolniki sočasno z levodopo prejemali tablete ropinirola s podaljšanim sproščanjem, so odmerek levodope postopno zmanjšali za približno 30 %. Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki jemljejo ropinirol v kombinaciji z levodopo, se lahko med začetno titracijo tablet s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR pojavijo diskinezije. Klinična preizkušanja so pokazala, da zmanjšanje odmerka levodope lahko zmanjša diskinezije (glejte poglavje 4.8).

Pri prehodu z drugega agonista dopamina na ropinirol je treba pred uvedbo ropinirola upoštevati navodila imetnika dovoljenja za promet za ukinitvev prejšnjega zdravila.

Tako kot velja za druge agoniste dopamina, je treba jemanje ropinirola opustiti postopno, tako da dnevni odmerek zmanjšamo v enem tednu (glejte poglavje 4.4).

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

*Prehod s tablet ropinirola s takojšnjim sproščanjem na tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR*

Bolniki lahko s tablet ropinirola s takojšnjim sproščanjem takoj preidejo na tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR. Odmerek tablet s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR je treba določiti na podlagi celotnega dnevnega odmerka tablet ropinirola s takojšnjim sproščanjem, ki ga je jemal bolnik. V spodnji tabeli so navedeni priporočeni odmerki tablet s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR za bolnike, ki so prej jemali tablete ropinirola s takojšnjim sproščanjem.

*Prehod s tablet ropinirola s takojšnjim sproščanjem na tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR*

| Tablete ropinirola s takojšnjim sproščanjem<br>Celotni dnevni odmerek (mg) | Tablete s podaljšanim sproščanjem<br>Rolpryna SR<br>Celotni dnevni odmerek (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 prehodu na tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR lahko odmerek prilagodimo glede na terapevtski odziv (glejte Začetno titracijo in Terapevtski režim zgoraj).

Starejši

Očistek ropinirola se zmanjša za približno 15 % pri bolnikih, starejših od 65 let. Čeprav prilagajanje odmerka ni potrebno, je treba odmerek ropinirola individualno titrirati in skrbno spremljati prenašanje zdravila, dokler ne dosežemo optimalnega kliničnega odziva. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, pride med uvajanjem zdravljenja v poštev počasnejša titracija.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) niso opazili nobenih sprememb očistka ropinirola, zato pri njih odmerka ni treba prilagajati. Študija o uporabi ropinirola pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (bolnikih na hemodializi) je pokazala, da je treba tem bolnikom odmerek prilagoditi, in sicer: priporočeni začetni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je 2 mg enkrat na dan. Dodatno večanje odmerka mora temeljiti na prenašanju in učinkovitosti. Največji priporočeni odmerek pri bolnikih na redni hemodializi je 18 mg/dan. Dodatni odmerki po hemodializi niso potrebni (glejte poglavje 5.2). Uporaba ropinirola pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) brez redne hemodialize ni raziskana.

*Pediatrična populacija*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilo Rolpryna SR ni priporočljivo za otroke, mlajše od 18 let.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času. Bolniki jih lahko jemljejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Tablete s podaljšanim sproščanjem Rolpryna SR je treba pogoltniti cele. Ne sme se jih žvečiti, zdrobiti ali lomiti, ker njihova obloga zagotavlja podaljšano sproščanje.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 0,5 ml/s (< 30 ml/min)) brez redne hemodialize.
- Okvara jeter.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Somnolenca in epizode nenadnega spanca

Uporaba ropinirola je bila zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo povezana z zaspanostjo in epizodami nenadnega nastopa spanca. Poročali so o nenadnem nastopu spanca med vsakdanjimi opravili, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal in brez opozorilnih znakov (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba na to opozoriti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom previdni, ko vozijo ali upravljajo stroje. Bolniki, pri katerih sta se zaspanost in/ali nenadni nastop spanca že pojavila, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Lahko jim zmanjšamo odmerke ali ukinemo zdravlilo.

##### Psihiatrične ali psihotične motnje

Bolnike s hudimi psihiatričnimi ali psihotičnimi motnjami oz. bolnike s temi motnjami v anamnezi lahko zdravimo z agonisti dopamina le, če možne koristi za bolnika odtehtajo z zdravljenjem povezano tveganje.

##### Motnje nadzora impulzov

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj nadzora impulzov. Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti, vključno z zdravilom Rolpryna SR lahko pojavijo simptomi motenj nadzora impulzov, kot so patološko hazardiranje, povečana spolna sla, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje denarja ali nakupovanje, prenejedanje in kompulzivno uživanje hrane. Če se pri bolniku pojavijo takšni simptomi, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka/postopni ukinitvi zdravljenja.

##### Manija

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnega razvoja manije. Bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rolpryna SR, pojavijo simptomi manije skupaj s simptomi motenj nadzora impulzov ali brez pojava teh simptomov. Če se razvijejo takšni simptomi, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravljenja.

##### Nevroleptični maligni sindrom

Pri nenadni prekinitvi dopaminergičnega zdravljenja so poročali o simptomih, ki kažejo na nevroleptični maligni sindrom. Zato se priporoča, da se zdravljenje opušča počasi (glejte poglavje 4.2).

##### Sindrom odtegnitve agonistov dopamina (DAWS, dopamine agonist withdrawal syndrome)

Pri uporabi agonistov dopamina, vključno z ropinirolom, so poročali o DAWS (glejte poglavje 4.8). Prekinitve zdravljenja z ropinirolom je treba pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo izvesti postopoma (glejte poglavje 4.2). Omejeni podatki kažejo na to, da so bolniki z motnjami nadzora impulzov in tisti, ki prejemajo velike dnevne odmerke in/ali velike skupne odmerke agonistov dopamina, izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj DAWS. Odtegnitveni simptomi lahko vključujejo apatijo, anksioznost, depresijo, utrujenost, potenje in bolečine in se ne odzivajo na levodopo. Pred postopnim zmanjšanjem odmerka in ukinitvijo ropinirola je treba bolnike obvestiti o možnih odtegnitvenih simptomih. Pri zmanjšanju odmerka in ukinitvi zdravljenja je treba bolnike natančno spremljati. V

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

primeru hudih in/ali vztrajajočih odtegnitvenih simptomov je treba razmisliti o začasni ponovni uvedbi ropinirola v najnižjem učinkovitem odmerku.

#### Halucinacije

Halucinacije so znani neželeni učinek zdravljenja z dopaminskimi agonisti in levodopo. Bolnike je treba seznaniti, da se lahko pojavijo halucinacije.

#### Prehiter prehod skozi gastrointestinalni trakt

Ropinirol tablete s podaljšanim sproščanjem so zasnovane tako, da sproščajo učinkovino tekom 24 ur. Če pride do pospešenega prehoda skozi gastrointestinalni trakt, lahko obstaja tveganje za nepopolno sproščanje zdravila ter pojav ostankov zdravila v blatu.

#### Hipotenzija

Zaradi tveganja za pojav hipotenzije je pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi (zlasti s koronarno insuficienco), predvsem na začetku zdravljenja, priporočljivo spremljanje krvnega tlaka.

Zdravilo Rolpryna SR tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med ropinirolom in levodopo ali domperidonom niso opazili farmakokinetičnih interakcij, zaradi katerih bi bila potrebna prilagoditev odmerjanja enega ali drugega zdravila.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola, zato se je treba njihovi sočasni uporabi z ropinirolom izogibati.

Ropinirol se presnavlja predvsem z izoencimom CYP1A2 citokroma P450. Farmakokinetična študija (z 2-miligramskim odmerkom ropinirola, v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, trikrat na dan) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je pokazala, da ciprofloksacin poveča  $C_{max}$  ropinirola za 60 % in njegov AUC za 84 %, tako da obstaja tveganje za neželene učinke. Pri bolnikih, ki dobivajo ropinirol, bo morda treba prilagoditi odmerek, če začnejo ali nehajo uporabljati zdravila, ki zavirajo CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin.

Študija medsebojnega farmakokinetičnega delovanja pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo med ropinirolom (2 mg odmerek ropinirola, v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, trikrat na dan) in teofilinom, ki je substrat CYP1A2, ni pokazala sprememb farmakokinetike ropinirola ali teofilina.

Pri osebah, ki so prejemale velike odmerke estrogenov, so opažali povečano koncentracijo ropinirola v plazmi. Pri osebah, ki so že na hormonskem nadomestnem zdravljenju, lahko zdravljenje z ropinirolom začnemo kot običajno. Če pa se hormonsko nadomestno zdravljenje uvede ali konča med zdravljenjem z ropinirolom, bo odmerek ropinirola v skladu s kliničnim odzivom morda treba prilagoditi.

Znano je, da kajenje pospeši presnovo z izoencimom CYP1A2, zato je morda potrebna prilagoditev odmerka, če bolnik med zdravljenjem z ropinirolom začne ali preneha kaditi.

Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo antagonistov vitamina K in ropinirola, so poročali o primerih neuravnoteženega INR-ja (mednarodnega umerjenega razmerja). Povečati je treba klinični in laboratorijski nadzor (INR).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi ropinirola pri nosečnicah. Koncentracije ropinirola lahko postopoma narastejo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.2).

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker morebitno tveganje za človeka ni znano, uporaba ropinirola med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če morebitna korist za bolnico odtehta morebitno tveganje za plod.

#### Dojenje

Dokazano je, da se sorodne snovi ropinirola prenesejo v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se ropinirol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Ropinirol lahko zavre izločanje mleka, zato ga doječe matere ne smejo uporabljati.

#### Plodnost

Ni podatkov o učinkih ropinirola na plodnost pri človeku. V študijah plodnosti pri podganah so pri samicah opazili učinke na implantacijo, učinkov na plodnost pri samcih pa niso opazili (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Rolpryna SR ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo halucinacije, zaspanost in/ali epizode nenadnega nastopa spanca, je treba opozoriti, da dokler ti učinki ne minejo, ne smejo voziti ali opravljati dela (npr. upravljati stroje), pri katerih bi lahko zaradi zmanjšane zbranosti sebe ali druge izpostavili tveganju za resne ali celo smrtne poškodbe (glejte poglavje 4.4).

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni glede na organski sistem in pogostnost.

Opredeleženo je, ali so o teh neželenih učinkih poročali v kliničnih študijah, kjer je bil ropinirol uporabljen v monoterapiji ali kjer je bil uporabljen kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z levodopo.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah Parkinsonove bolezni pri uporabi tablet ropinirola s takojšnjim sproščanjem ali tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem v odmerkih do 24 mg na dan in v obdobju trženja.

|                                  | Monoterapija  | Dodatno zdravljenje |
|----------------------------------|---|---------------------|
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> |   |                     |
| neznana                          | preobčutljivostne reakcije (vključno z urtikarijo, angioedemom, izpuščajem in pruritusom) |                     |
| <i>Psihiatrične motnje</i>       |   |                     |
| pogosti                          | halucinacije  |                     |
|                                  |   | zmedenost           |
| občasni                          | psihotične reakcije (razen halucinacij), vključno z delirijem, blodnjami, paranojo        |                     |
| neznana                          | motnje nadzora impulzov (patološko hazardiranje, povečana spolna sla,                     |                     |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

|  |   |                                     |
|--|---|-------------------------------------|
|  | hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje denarja oz. nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno prenejedanje) se lahko pojavijo pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti vključno z ropinirolom (glejte poglavje 4.4) |                                     |
|  | manija (glejte poglavje 4.4), agresivnost*, sindrom disregulacije dopamina  |                                     |
| <i>Bolezni živčevja</i>  |   |                                     |
| zelo pogosti   | zaspanost   | zaspanost**                         |
|  | sinkopa   | diskinezija***                      |
| pogosti  | omotica (vključno z vrtoglavico), nenaden nastop spanja   |                                     |
| občasni  | pretirana zaspanost čez dan   |                                     |
| <i>Žilne bolezni</i>   |   |                                     |
| pogosti  |   | posturalna hipotenzija, hipotenzija |
| občasni  | posturalna hipotenzija, hipotenzija   |                                     |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> |   |                                     |
| občasni  | kolcanje  |                                     |
| <i>Bolezni prebavil</i>  |   |                                     |
| zelo pogosti   | navzea  | navzea****                          |
| pogosti  | zaprtje, zgaga  |                                     |
|  | bruhanje, bolečine v trebuhu  |                                     |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>                   |   |                                     |
| neznana  | jetrne reakcije (zlasti zvišane ravni jetrnih encimov)  |                                     |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk</i>                             |   |                                     |
| neznana  | spontana erekcija penisa  |                                     |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>         |   |                                     |
| pogosti  | periferni edem  |                                     |
|  | edem nog  |                                     |
| neznana  | sindrom odtegnitve agonistov dopamina (ki vključuje apatijo, anksioznost, depresijo, utrujenost, potenje in bolečine) *****   |                                     |

\* Agresija je bila povezana s psihotičnimi reakcijami in kompulzivnimi simptomi.

\*\* O zaspanosti so v kliničnih študijah z dodatnim zdravljenjem poročali zelo pogosto pri uporabi tablet s takojšnjim sproščanjem in pogosto pri uporabi tablet s podaljšanim sproščanjem.

\*\*\* Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se diskinezije lahko pojavijo med uvajanjem zdravljenja z ropinirolom. Klinična preskušanja so pokazala, da zmanjšanje odmerka levodope lahko zmanjša diskinezije (glejte poglavje 4.2).

\*\*\*\* O navzei so v kliničnih študijah z dodatnim zdravljenjem poročali zelo pogosto pri uporabi tablet s takojšnjim sproščanjem in pogosto pri uporabi tablet s podaljšanim sproščanjem.

\*\*\*\*\* Ob postopnem prenehanju ali prekinitvi jemanja agonistov dopamina, vključno z ropinirolom, se lahko pojavijo nemotorični neželeni učinki (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola so povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome je mogoče ublažiti z ustreznim zdravljenjem z dopaminskimi antagonisti, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC04.

#### Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski agonist dopaminskih receptorjev D2/D3, ki spodbuja dopaminske receptorje v striatumu, s čimer ublaži pomanjkanje dopamina, ki je značilno za Parkinsonovo bolezen.

Ropinirol deluje v hipotalamusu in hipofizi, kjer zavira izločanje prolaktina.

#### Klinična učinkovitost

36-tedenska, dvojno slepa, navzkrižna študija s tremi periodami, v kateri je sodelovalo 161 bolnikov z zgodnjo fazo Parkinsonove bolezni, ki so jih zdravili z ropinirolom v monoterapiji, je pokazala, da ropinirol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem glede na način zdravljenja ni inferioren ropinirolu v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem pri primarnem opazovanem dogodku, tj. razliki v spremembi (glede na izhodiščno vrednost) rezultata motoričnega testa na Združeni ocenjevalni lestvici za Parkinsonovo bolezen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Na motoričnem testu na lestvici UPDRS je bila določena meja za neinferiornost 3 točke. Prilagojena povprečna razlika med zdravljenjem z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in zdravljenjem z ropinirolom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, je bila ob koncu študije – 0,7 točke (95-odstotni IZ: – 1,51 do 0,10; p = 0,0842).

Po hitrem prehodu na podoben odmerek tablet s podaljšanim sproščanjem se profil neželenih učinkov ni spremenil, prilagoditev odmerka pa je bila potrebna pri manj kot 3 % bolnikov (pri vseh prilagoditvah odmerkov je šlo za povečanje za eno odmerno raven; pri nobenem bolniku ni bilo potrebno zmanjšanje odmerka).

V 24-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so opazovali vzporedne skupine bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, ki z levodopo niso bili ustrezno nadzorovani. Pokazalo se je, da je pri njih zdravljenje z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem klinično in statistično pomembno superiorno v primerjavi s placebom, in sicer pri primarnem opazovanem dogodku, tj. spremembi v trajanju "izklopa" v času budnosti, glede na izhodiščno vrednost (prilagojena povprečna razlika med zdravljenjema je – 1,7 ure (95-odstotni IZ: – 2,34, do –1,09; p < 0,0001). To so podprli tudi sekundarni parametri učinkovitosti, in sicer spremembe celotnem trajanju "vklopa" (glede na izhodiščno vrednost) v času budnosti (+1,7 ure /95-odstotni IZ: 1,06 do 2,33; p < 0,0001/) in v celotnem trajanju "vklopa" brez motečih diskinezij v času budnosti (+1,5 ure /95-odstotni IZ: 0,85 do 2,13; p < 0,0001/). Pomembno je, da niti podatki iz dnevnikov bolnikov niti z lestvice UPDRS ne kažejo na podaljšanje trajanja "vklopa" (glede na izhodiščno vrednost) z motečimi diskinezijami v času budnosti.

#### Študija učinka ropinirola na srčno repolarizacijo

Podrobna študija intervala QT pri zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so prejemale odmerke po 0,5 mg, 1 mg, 2 mg in 4 mg ropinirola v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem enkrat na dan, je pri odmerku 1 mg v primerjavi s placebom pokazala maksimalno podaljšanje intervala QT za

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

3,46 milisekunde (ocenjena vrednost). Zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za največji povprečni učinek je bila manj kot 7,5 milisekunde. Učinek ropinirola v večjih odmerkih ni bil sistematično raziskan.

Razpoložljivi klinični podatki iz podrobne študije intervala QT kažejo, da pri uporabi ropinirola v odmerkih do 4 mg na dan ni tveganja za podaljšanje intervala QT. Tveganja pa ne moremo izključiti, saj podrobne študije intervala QT z odmerki do 24 mg na dan ni bilo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50-odstotna (36- do 57-odstotna). Po zaužitju ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem koncentracija v plazmi narašča počasi,  $C_{max}$  pa je v povprečju dosežena v 6 do 10 urah.

V študiji stanja dinamičnega ravnovesja pri 25 bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli ropinirol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 12 mg enkrat na dan, je obrok z veliko vsebnostjo maščob povečal sistemsko izpostavljenost ropinirolu, kar je bilo razvidno iz 20-odstotnega povprečnega povečanja AUC in 44-odstotnega povprečnega povečanja  $C_{max}$ .  $T_{max}$  je bil podaljšan za 3 ure. Malo je verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne (npr. pogostejši neželeni učinki). Pri uporabi enakega dnevnega odmerka ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in ropinirola v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem je sistemska izpostavljenost ropinirolu primerljiva.

### Porazdelitev

Vezava ropinirola na beljakovine v plazmi je majhna (10- do 40-odstotna). V skladu s svojo veliko lipofilnostjo ima ropinirol velik volumen porazdelitve (približno 7 l/kg).

### Biotransformacija

Ropinirol se presnavlja predvsem s CYP1A2, njegovi presnovki pa se večinoma izločajo s sečem. Pri raziskovanju dopaminergičnega delovanja na živalskih modelih je bil glavni presnovek vsaj 100-krat manj učinkovit od ropinirola.

### Izločanje

Povprečen razpolovni čas izločanja ropinirola iz sistemskega obtoka je približno 6 ur.

V celotnem razponu terapevtskih odmerkov sistemska izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ropinirolu narašča približno sorazmerno s povečevanjem odmerkov. Po enkratnem in večkratnem dajanju peroralnega odmerka niso opazili sprememb v peroralnem očistku ropinirola. Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili veliko variabilnost med posamezniki. Po večkratnem dajanju ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je variabilnost med posamezniki za  $C_{max}$  znašala od 30 do 55 %, za AUC pa od 40 do 70 %.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so imeli blago do zmerno okvaro ledvic, niso opazili sprememb v farmakokinetiki ropinirola.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so bili redno na hemodializi, se je peroralni očistek ropinirola zmanjšal za približno 30 %. Zmanjšala sta se tudi peroralna očistka presnovkov SKF-104557 (za približno 80 %) in SKF-89124 (za približno 60 %). Zato je največji priporočeni odmerek za te bolnike s Parkinsonovo boleznijo omejen na 18 mg/dan (glejte poglavje 4.2).

### Nosečnost

Fiziološke spremembe v nosečnosti (vključno z zmanjšano aktivnostjo CYP1A2) predvidoma postopoma vodijo do povečane sistemske izpostavljenosti matere ropinirolu (glejte tudi poglavje 4.6).

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

#### *Reproduktivna toksičnost*

V študijah plodnosti pri podganah so pri samicah opazili učinke na implantacijo zaradi zaviralnega delovanja ropinirola na izločanje prolaktina. Treba je opozoriti, da pri ljudeh prolaktin nima bistvenega pomena za implantacijo.

Uporaba ropinirola pri brejih podganah v odmerkih, toksičnih za samice matere, je povzročila zmanjšanje telesne mase plodov pri odmerku 60 mg/kg/dan (povprečen AUC pri podganah približno 2-kratnik največjega AUC pri največjem priporočenem odmerku za ljudi – MRHD [*Maximum Recommended Human Dose*]), večjo umrljivost plodov pri odmerku 90 mg/kg/dan (približno trikratnik največjega AUC pri MRHD) in malformacije prstov pri odmerku 150 mg/kg/dan (približno petkratnik največjega AUC pri MRHD). Pri podganah pri odmerku 120 mg/kg/dan (približno štirkratnik največjega AUC pri MRHD) ni bilo teratogenih učinkov, prav tako pri kuncih pri uporabi samega ropinirola v odmerku 20 mg/kg (9,5-kratnik povprečne  $C_{max}$  pri ljudeh pri MRHD) niso opazili učinkov med organogenezo. So pa pri kuncih pri uporabi ropinirola v odmerku 10 mg/kg (4,8-kratnik povprečne  $C_{max}$  pri ljudeh pri MRHD) v kombinaciji s peroralno levodopo opazili večjo incidenco in resnost malformacij prstov kot pri monoterapiji z levodopo.

#### *Toksikologija*

Toksikološke značilnosti določa predvsem farmakološko delovanje ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in slinjenje. Samo pri albinu podganah so med dolgotrajno študijo z velikimi odmerki (50 mg/kg) opažali degeneracijo mrežnice, verjetno povezano z večjo izpostavljenostjo svetlobi.

#### *Genotoksičnost*

V običajnem naboru testov *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov.

#### *Kancerogenost*

Dveletni študiji pri miših in podganah, ki so prejemale odmerke do 50 mg/kg/dan, pri miših nista pokazali kancerogenega učinka. Pri podganah sta bili edini z ropinirolom povezani leziji hiperplazija Leydigovih celic in adenom mod zaradi hiperprolaktinemičnega učinka ropinirola. Ti leziji veljata za pojav, specifičen za živalsko vrsto, in ne predstavljata tveganja pri klinični uporabi ropinirola.

#### *Varnostna farmakologija*

Študije *in vitro* so pokazale, da ropinirol zavira s hERG sprožene tokove.  $IC_{50}$  je pri bolnikih, ki se zdravijo z največjim priporočenim odmerkom (24 mg na dan), petkrat večji od pričakovane največje koncentracije v plazmi (glejte poglavje 5.1).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

hipromeloza tip 2208

laktoza monohidrat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

karbomeri 4.000–11.000 mPa.s

hidrogenirano ricinusovo olje

magnezijev stearat

*Rolpryna SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*

Filmska obloga

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

hipromeloza tip 2910  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)

*Rolpryna SR 4 mg in 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*

Filmska obloga

hipromeloza tip 2910  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Na voljo so škatle po 21, 28, 42 in 84 tablet s podaljšanim sproščanjem v OPA/Al/PVC//Al pretisnih oмотih.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/11/01371/001-012

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. 4. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 1. 2018

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1                             | Ropinirole  |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 7. 2023