

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ralnea SR 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ralnea SR 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ralnea SR 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ralnea SR 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg ropinirolu (vo forme chloridu).

Ralnea SR 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg ropinirolu (vo forme chloridu).

Ralnea SR 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg ropinirolu (vo forme chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom

Ralnea SR 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 156,48 mg laktózy.

Ralnea SR 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 154,32 mg laktózy.

Ralnea SR 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 149,99 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Ralnea SR 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: Ružové, bikonvexné, oválne tablety (dĺžka: ca. 15,1 mm, šírka: ca. 8,1 mm, hrúbka: ca. 6,0 mm).

Ralnea SR 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: Jemne svetlohnedé, bikonvexné, oválne tablety (dĺžka: ca. 15,1 mm, šírka: ca. 8,1 mm, hrúbka: ca. 6,0 mm).

Ralnea SR 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: Hnedasto-červené, bikonvexné, oválne tablety (dĺžka: ca. 15,1 mm, šírka: ca. 8,1 mm, hrúbka: ca. 6,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba Parkinsonovej choroby za nasledujúcich podmienok:

- Úvodná liečba ako monoterapia, aby sa oddialil začiatok liečby levodopou

- V kombinácii s levodopou, v priebehu ochorenia, keď sa účinok levodopy skraca alebo sa stáva neúplným a nastanú fluktuácie terapeutického účinku (fluktuácie typu "end of dose" alebo typu "on-off")

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúča sa individuálna titrácia dávky na základe účinnosti a znášanlivosti.

Úvodná titrácia dávky

Počiatočná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne počas prvého týždňa; táto dávka sa má v druhom týždni liečby zvýšiť na 4 mg jedenkrát denne. Terapeutická odpoveď sa môže dosiahnuť pri jednej dennej 4 mg dávke tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

U pacientov, ktorí začnú liečbu tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním dávkou 2 mg/deň a vyskytnú sa u nich vedľajšie účinky, ktoré nevedia tolerovať, môže byť prínosom prechod na liečbu tabletami ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním v nižšej dennej dávke, ktorá sa rozdelí do troch rovnakých dávok.

Terapeutický režim

Pacienti majú pokračovať v užívaní najnižšej dávky tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, pri ktorej sa dosiahne kontrola príznakov.

Ak sa pri dávke 4 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, denná dávka sa môže zvyšovať o 2 mg v týždňových alebo dlhších intervaloch, a to až na jednu dennú 8 mg dávku tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

Ak sa ani pri dávke 8 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, denná dávka sa môže zvyšovať o 2 mg až 4 mg v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch. Maximálna denná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 24 mg.

Odporúča sa predpísať pacientom minimálny počet tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sú potrebné na dosiahnutie potrebnej dávky, a to s využitím najvyšších dostupných síl tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

Ak sa liečba preruší na jeden alebo viac dní, má sa zväžiť opätovné začatie titrácie dávky (pozri vyššie uvedené).

Keď sa Ralnea SR tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú ako prídavná liečba k levodope, je možné postupne znižovať dávku levodopy v závislosti od klinickej odpovede. V klinických štúdiách bola u pacientov súbežne užívajúcich ropinirol tablety s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znížená približne o 30 %. U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou liečených ropinirolom tabletami s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s levodopou sa môže vyskytnúť dyskinéza počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním. V klinických štúdiách sa ukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zlepšiť dyskinézu (pozri časť 4.8).

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

Tak ako pri iných dopamínových agonistoch, liečbu ropinirolom je potrebné ukončiť postupným znižovaním dennej dávky v priebehu obdobia jedného týždňa (pozri časť 4.4).

Prechod z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na Ralneu SR tablety s predĺženým uvoľňovaním

Pacienti môžu prejsť z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na Ralneu SR tablety s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň. Dávka Ralneu SR tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa má zakladať na celkovej dennej dávke tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním, ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku Ralneu SR tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním:

Prechod z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na Ralneu SR tablety s predĺženým uvoľňovaním

Tablety ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním Celková denná dávka (mg)	Ralneu SR tablety s predĺženým uvoľňovaním Celková denná dávka (mg)
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Po prechode na Ralneu SR tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dávka môže upraviť v závislosti od terapeutickej odpovede (pozri vyššie uvedené „Úvodná titrácia dávky“ a „Terapeutický režim“).

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších je klírens ropinirolu znížený o približne 15 %. Hoci sa nevyžaduje úprava dávky, dávka ropinirolu sa má titrovať individuálne, so starostlivým sledovaním znášanlivosti, až do optimálnej klinickej odpovede. U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa môže zväziť pomalšia titrácia dávky počas úvodnej fázy liečby.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) sa nepozorovala žiadna zmena v klírense ropinirolu, čo svedčí o tom, že u tejto populácie nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Štúdia zameraná na používanie ropinirolu u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pacienti podstupujúci hemodialýzu) preukázala, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky nasledovným spôsobom:

Odporúčaná úvodná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne.

Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášanlivosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 18 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze sa nevyžadujú (pozri časť 5.2).

Používanie ropinirolu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší než 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa neskúmalo.

Pediatrická populácia

Ralneu SR tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Ralnea SR tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať raz denne, v približne rovnaký čas. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Ralnea SR tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť ani deliť, pretože obal tablety je určený na zabezpečenie predĺženého uvoľňovania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy.
- Porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Somnolencia a epizódy náhleho nástupu spánku

Podávanie ropinirolu bolo spojené so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Bol hlásený náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez uvedenia si únavy alebo varovných príznakov (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť o tejto skutočnosti poučení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov počas liečby ropinirolom. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku nesmú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Môže sa zväziť zníženie dávkovania alebo ukončenie terapie.

Psychiatrické alebo psychotické poruchy

Pacienti so závažnými psychiatrickými alebo psychotickými poruchami, alebo ktorí majú tieto poruchy v anamnéze, sa majú liečiť dopamínovými agonistami len vtedy, ak potenciálne prínosy prevažujú riziká.

Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní pre výskyt poruchy kontroly impulzov. Pacientov a ošetrovateľov je potrebné upozorniť na príznaky v správaní pri poruchách kontroly impulzov, ktoré boli pozorované u pacientov liečených dopamínovými antagonistami, vrátane Ralney SR zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, nutkavé míňanie peňazí alebo nákupy, záchvatové prejedanie sa a nutkavé jedenie. Ak sa objavia tieto príznaky, je potrebné zväziť zníženie dávky/postupné vysadenie.

Mánia

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní, či sa u nich nerozvinie mánia. Pacienti a opatrovatelia majú byť upozornení, že u pacientov liečených tabletami ropinirolu sa príznaky mánie môžu vyskytnúť s príznakmi porúch kontroly impulzov alebo bez nich. Ak sa takéto príznaky rozvinú, má sa zväziť zníženie dávky/postupné prerušenie liečby.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom ukončení dopamínergnej liečby boli hlásené príznaky podobné neuroleptickému malígnemu syndrómu. Preto sa odporúča ukončovať liečbu postupne (pozri časť 4.2).

Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS bol hlásený v súvislosti s agonistami dopamínu, vrátane ropinirolu (pozri časť 4.8). U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa má liečba ropinirolom ukončiť postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje naznačujú, že pacienti s poruchami kontroly impulzov a pacienti užívajúci vysokú dennú dávku a/alebo vysoké kumulatívne dávky agonistov dopamínu môžu mať vyššie riziko vzniku DAWS. Abstinenčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a neodpovedajú na liečbu levodopou. Pacienti majú byť informovaní o možných abstinenčných príznakoch predtým, ako sa im začne znižovať dávka ropinirolu alebo predtým, ako sa u nich liečba ropinirolom ukončí. Pacienti majú byť pozorne sledovaní v období postupného

znižovania dávky a po ukončení liečby. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinenčných príznakov sa môže zväziť dočasné opätovné podávanie ropinirolu v najnižšej účinnej dávke.

Halucinácie

Halucinácie sú známym vedľajším účinkom liečby agonistami dopamínu a levodopou. Pacienti majú byť informovaní, že sa u nich môžu vyskytnúť halucinácie.

Rýchly prechod tráviacim traktom

Ropinirol tablety s predĺženým uvoľňovaním sú navrhnuté tak, aby uvoľňovali liečivo postupne, počas 24 hodín. Pokiaľ dôjde k rýchlemu prechodu tráviacim traktom, existuje riziko, že sa liečivo neuvoľní úplne a časť lieku sa vylúči stolicou.

Hypotenzia

Z dôvodu rizika hypotenzie sa u pacientov s ťažkým kardiovaskulárnym ochorením (najmä koronárnou insuficienciou) odporúča sledovanie krvného tlaku, najmä na začiatku liečby.

Ralnea SR tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Medzi ropinirolom a levodopou alebo domperidónom nie je farmakokinetická interakcia, ktorá by si vyžadovala úpravu dávkovania týchto liekov.

Neuroleptiká a iné centrálné pôsobiace antagonisty dopamínu, ako sú sulpirid alebo metoklopramid, môžu znižovať účinok ropinirolu, a preto sa má zabrániť súbežnému použitiu týchto liekov s ropinirolom.

Ropinirol je metabolizovaný hlavne izoenzýmom CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdii (s 2 mg dávkou ropinirolu v tablete s okamžitým uvoľňovaním, trikrát denne) u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zistilo, že ciprofloxacín zvýšil C_{max} ropinirolu o 60 % a AUC o 84 %, s potenciálnym rizikom nežiaducich účinkov. U pacientov, ktorí už užívajú ropinirol, môže byť preto pri zavádzaní alebo prerušovaní liečby liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú CYP1A2, napr. ciprofloxacínom, enoxacínom alebo fluvoxamínom, potrebná úprava dávky ropinirolu.

Štúdia u pacientov s Parkinsonovou chorobou zameraná na farmakokinetické interakcie medzi ropinirolom (s 2 mg dávkou ropinirolu v tablete s okamžitým uvoľňovaním, trikrát denne) a teofylínom, substrátom CYP1A2, neodhalila žiadnu zmenu vo farmakokinetike ropinirolu, ani teofylínu.

U pacientov liečených vysokými dávkami estrogénov boli pozorované zvýšené plazmatické koncentrácie ropinirolu. U pacientov, u ktorých už bola začatá hormonálna substitučná terapia (HRT) sa liečba ropinirolom môže začať obvyklým spôsobom. Ak sa však HRT ukončila alebo sa začala v priebehu liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky ropinirolu v súlade s klinickou odpoveďou.

Je známe, že fajčenie ovplyvňuje metabolizmus CYP1A2, a preto ak pacienti prestávajú alebo začínajú fajčiť počas liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky.

U pacientov súbežne užívajúcich antagonisty vitamínu K a ropinirol boli hlásené prípady nevyváženého INR. Je potrebné zvýšené klinické a biologické sledovanie INR.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní ropinirolu u gravidných žien. Počas gravidity sa koncentrácie ropinirolu môžu postupne zvýšiť (pozri časť 5.2).

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Keďže potenciálne riziko u ľudí nie je známe, odporúča sa nepoužívať ropinirol počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre pacientku neprevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Preukázalo sa, že látky súvisiace s ropinirolom prechádzajú do mlieka laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa ropinirol a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Ropinirol sa nemá používať u dojčiacich matiek, keďže môže inhibovať laktáciu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o vplyve ropinirolu na ľudskú fertilitu. V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc pozoroval vplyv na implantáciu, ale nepozoroval sa žiadny vplyv na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ralnea SR má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení ropinirolom, u ktorých sa prejavili halucinácie, somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku musia byť poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel a zapájaniu sa do činností, pri ktorých narušená bdelosť môže pre nich alebo pre ostatné osoby predstavovať riziko závažných zranení alebo úmrtia (napr. obsluha strojov) až dovtedy, kým sa takéto opakované epizódy a somnolencia nevyriešia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Je vyznačené, či boli tieto nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách pri monoterapii, alebo pri prídavnej liečbe k levodope.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nasledujúce nežiaduce liekové reakcie boli hlásené buď v klinických štúdiách Parkinsonovej choroby s tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním alebo s okamžitým uvoľňovaním v dávkach až do 24 mg/deň, alebo z hlásení po uvedení na trh

	Pri monoterapii	Pri prídavnej liečbe
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
Neznáme	Reakcie z precilivenosti (zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, vyrážku, pruritus)	
<i>Psychické poruchy</i>		
Časté	Halucinácie	
		Zmätenosť
Menej časté	Psychotické reakcie (iné než halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju	
Neznáme	Patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé míňanie peňazí alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a nutkavé jedenie sa	

	môžu vyskytnúť u pacientov liečených antagonistami dopamínu, vrátane ropinirolu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní)	
Neznáme	Mánia (pozri časť 4.4), agresivita*, syndróm dopamínovej dysregulácie	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Veľmi časté	Somnolencia	Somnolencia**
	Synkopa	Dyskinéza***
Časté	Závrat (vrátane vertiga), náhle upadnutie do spánku	
Menej časté	Nadmerná somnolencia počas dňa	
<i>Poruchy ciev</i>		
Časté		Posturálna hypotenzia, hypotenzia
Menej časté	Posturálna hypotenzia, hypotenzia	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		
Menej časté	Čkanie	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	Nauzea	Nauzea****
Časté	Zápcha, pálenie záhy	
	Vracanie, bolesť brucha	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		
Neznáme	Hepatálne reakcie, hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		
Neznáme	Spontánna erekcia penisu	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Časté	Periférny edém	
	Edém nôh	
Neznáme	Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiú, únavu, potenie a bolesť)*****	

* Agresivita je spojená s psychotickými reakciami tak ako kompulzívne príznaky.

** Somnolencia bola hlásená v klinických štúdiách kombinovanej terapie s tabletami s okamžitým uvoľňovaním veľmi často a v kombinovanej terapii s tabletami s predĺženým uvoľňovaním často.

*** U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou môže vyskytnúť dyskinéza počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu. V klinických štúdiách sa ukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zlepšiť dyskinézu (pozri časť 4.2).

**** Nauzea bola hlásená v klinických štúdiách kombinovanej terapie s tabletami s okamžitým uvoľňovaním veľmi často a v kombinovanej terapii s tabletami s predĺženým uvoľňovaním často.

***** V období znižovania dávky alebo po ukončení podávania agonistov dopamínu vrátane ropinirolu sa môžu vyskytnúť nemotorické nežiaduce účinky (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania ropinirolom súvisia s jeho dopaminergnou aktivitou. Tieto príznaky môžu byť zmiernené zodpovedajúcou liečbou antagonistami dopamínu, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu
ATC kód: N04BC04

Mechanizmus účinku

Ropinirol je neergolínový agonista dopamínu D2/D3, ktorý stimuluje dopamínové receptory v striate. Ropinirol zmierňuje nedostatok dopamínu, ktorý je charakteristický pre Parkinsonovu chorobu tým, že stimuluje dopamínové receptory v striate.

Ropinirol pôsobí v hypotalame a hypofýze, čím inhibuje sekréciu prolaktínu.

Klinická účinnosť

36-týždňová, dvojito zaslepená štúdia s výmenou liečby (tzv. "crossover") v troch periódach v monoterapii, uskutočnená u 161 pacientov s Parkinsonovou chorobou v skorom štádiu preukázala, že tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nie sú menej účinné ako tablety ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním v primárnom koncovom bode, čo bol rozdiel v zmene proti východiskovým hodnotám v skóre motorického vyšetrenia na zjednotenej škále pre hodnotenie Parkinsonovej choroby (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (bol definovaný trojbodový rozsah pre nie menšiu účinnosť v skóre motorického vyšetrenia na UPDRS) pri jednotlivých liečbach. Upravený priemerný rozdiel medzi tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a tabletami ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním v koncovom bode štúdie bol -0,7 bodov (95 % CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Po prechode zo dňa na deň na podobnú dávku alternatívnej formy tabliet sa nezistil žiaden rozdiel v profile nežiaducich účinkov a úpravu dávky potrebovalo menej ako 3 % pacientov (všetky úpravy dávky boli zvýšením o jednu úroveň dávky. Pacienti nepotrebovali zníženie dávky).

24-týždňová, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, paralelná štúdia ropinirolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí nedosiahli optimálnu kontrolu s levodopou, preukázala klinicky relevantnú a štatisticky významnú lepšiu účinnosť oproti placebo v primárnom koncovom bode, v zmene od východiskových hodnôt v dobe bdeleného dňa strávenej v "off" stave (t.j. v stave zlej pohyblivosti) (upravený priemerný rozdiel liečby -1,7 hodiny (95 % CI: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Toto zistenie podporili sekundárne parametre účinnosti zmeny proti východiskovým hodnotám v celkovej dobe bdeleného dňa strávenej v "on" stave (t.j. v stave dobrej pohyblivosti) (+1,7 hodiny (95 % CI: [1,06; 2,33], p<0,0001) a celkovej dobe bdenia strávenej v "on" fáze bez rušivých dyskinéz (+1,5 hodiny (95 % CI: [0,85; 2,13], p<0,0001). Dôležité je, že sa nezistilo žiadne zvýšenie výskytu "on" stavu s rušivými dyskinézami počas bdenia, proti východiskovým hodnotám, ani z údajov z denných kariet ani zo skóre v položkách UPDRS.

Štúdia vplyvu ropinirolu na repolarizáciu srdca

Cielená štúdia zameraná na QT interval vykonaná u zdravých dobrovoľníkov a dobrovoľníčok, ktorým sa podávali tablety ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním v dávke 0,5 mg, 1 mg, 2 mg a 4 mg jedenkrát denne preukázala maximálne predĺženie QT intervalu o 3,46 milisekúnd (bodový odhad) pri 1 mg dávke oproti placebo. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre najväčší priemerný vplyv bola menej ako 7,5 milisekúnd. Vplyv ropinirolu pri vyšších dávkach sa systematicky nehodnotil.

Dostupné klinické údaje získané z cieľenej štúdie zameranej na QT interval nepoukazujú na riziko predĺženia QT intervalu pri dávkach ropinirolu do 4 mg/deň. Riziko predĺženia QT intervalu nemožno vylúčiť, keďže cieľená štúdia overujúca vplyv na QT interval pri dávkach do 24 mg/deň sa neuskutočnila.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť ropinirolu je približne 50 % (36 - 57 %). Po perorálnom podaní tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sa plazmatické koncentrácie zvyšujú pomaly, pričom C_{max} sa zvyčajne dosiahne v priemere po 6 až 10 hodinách.

V štúdií za rovnovážneho stavu, v ktorej sa 25 pacientom s Parkinsonovou chorobou podávalo jedenkrát denne 12 mg ropinirolu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním, že jedlo s vysokým obsahom tuku zvýšilo systémovú expozíciu ropinirolu, čo sa preukázalo priemerným zvýšením AUC o 20 % sa a priemerným zvýšením C_{max} o 44 %. T_{max} sa predĺžil o 3 hodiny. Je však nepravdepodobné, že by mali tieto zmeny klinický význam (napr. zvýšenie početnosti nežiaducich udalostí).

Systémová expozícia ropinirolu je pri tabletách ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a tabletách ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním porovnateľná, keď sa podávajú v rovnakej dennej dávke.

Distribúcia

Väzba ropinirolu na plazmatické proteíny je nízka (10-40 %). Veľký distribučný objem (približne 7 l/kg) ropinirolu je v zhode s jeho vysokou lipofilitou.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Ropinirol je odstránený zo systémovej cirkulácie s priemerným polčasom eliminácie približne 6 hodín. Zvýšenie systémovej expozície (C_{max} a AUC) ropinirolu je približne úmerné v celom rozsahu terapeutických dávok. Po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní nie je pozorovaná žiadna zmena v perorálnom klírense ropinirolu. Vo farmakokinetických parametroch bola pozorovaná značná interindividuálna variabilita. Pri podávaní tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním za rovnovážneho stavu bola interindividuálna variabilita pri C_{max} 30 % až 55 % a pri AUC 40 % až 70 %.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike ropinirolu.

U pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia a pravidelne hemodialyzovaných je orálny klírens ropinirolu znížený asi o 30 %. Orálny klírens metabolitu SKF-104557 je znížený asi o 80 % a metabolitu SKF-89124 asi o 60 %. Preto je u pacientov s Parkinsonovou chorobou odporúčaná maximálna dávka limitovaná na 18 mg/deň (pozri časť 4.2).

Gravidita

Predpokladá sa, že fyziologické zmeny v období gravidity (vrátane zníženej aktivity CYP1A2) postupne vedú k zvýšenej systémovej expozícii ropinirolu u gravidných žien (pozri tiež časť 4.6).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

V štúdiách fertility u potkanov sa u samic pozoroval vplyv na implantáciu v dôsledku účinku ropinirolu na zníženie hladiny prolaktínu. Je potrebné poznamenať, že prolaktín nie je potrebný na implantáciu u ľudí.

Podávanie ropinirolu gravidným potkanom v dávkach toxických pre samicu viedlo k zníženej telesnej hmotnosti plodu pri dávke 60 mg/kg/deň (priemerná hodnota AUC u potkanov rovná približne 2-násobku najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (Maximum Recommended Human Dose - MRHD)), k zvýšenej úmrtnosti plodov pri dávke 90 mg/kg/deň (približne 3-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD) a k malformáciám prstov pri dávke 150 mg/kg/deň (približne 5-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD). U potkanov sa pri dávke 120 mg/kg/deň (približne 4-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD) nezistili teratogénne účinky a u králikov sa nepreukázal žiaden

vplyv počas organogenézy, keď sa ropinirol podával samotný v dávke 20 mg/kg (9,5-násobok priemernej hodnoty C_{max} dosiahnutej u ľudí pri MRHD). Keď sa však ropinirol v dávke 10 mg/kg (4,8-násobok priemernej hodnoty C_{max} dosiahnutej u ľudí pri MRHD) podal králikom v kombinácii s perorálne podanou L-dopou, výskyt malformácií prstov bol vyšší a boli závažnejšie ako pri samotnej L-dope.

Toxikológia

Toxikologický profil je určený hlavne farmakologickým pôsobením ropinirolu: zmeny správania, hypoprolaktinémia, zníženie krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ptóza a salivácia. V dlhodobej štúdií bola po vysokých dávkach (50 mg/kg/deň) pozorovaná degenerácia sietnice len u bielych myší a pravdepodobne súvisela so zvýšenou expozíciou svetla.

Genotoxicita

Vo zvyčajnom súbore testov *in vitro* a *in vivo* nebol zistený žiadny genotoxický potenciál.

Karcinogenita

V dvojročných štúdiách vykonaných na myšiach a potkanoch s dávkovaniami až do 50 mg/kg/deň sa u myší nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnom účinku. U potkanov boli jedinými léziami súvisiacimi s ropinirolom hyperplázia Leydigových buniek a testikulárny adenóm, ktoré boli dôsledkom hypoprolaktinického účinku ropinirolu. Tieto lézie sa pokladajú za druho špecifický jav a nepredstavujú nebezpečenstvo pre klinické používanie ropinirolu.

Farmakologické štúdie bezpečnosti

In vitro štúdie preukázali, že ropinirol inhibuje prestup draslíka sprostredkovaného hERG kanálom. Hodnota IC_{50} je 5-násobne vyššia ako predpokladaná maximálna plazmatická koncentrácia u pacientov liečených najvyššou odporúčanou dávkou (24 mg/deň), pozri časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hypromelóza, typ 2208
monohydrát laktózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
karboméry 4 000-11 000 mPa.s
hydrogenovaný ricínový olej
stearát horečnatý

Ralnea SR 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Filmový obal tablety:

hypromelóza, typ 2910
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

Ralnea SR 4 mg a 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Filmový obal tablety:

hypromelóza, typ 2910
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú dostupné v škatuľkách s 21, 28, 42 a 84 tabletami s predĺženým uvoľňovaním v OPA/Alu/PVC//Alu blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ralnea SR 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 27/0895/10-S

Ralnea SR 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 27/0897/10-S

Ralnea SR 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 27/0896/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. októbra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk.