

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sindranol 2 mg  
Sindranol 3 mg  
Sindranol 4 mg  
Sindranol 8 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Sindranol 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1,8 mg monohydrátu laktózy.

*Sindranol 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg ropinirolu (vo forme ropinirólium-chloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,338 mg monohydrátu laktózy a 0,004 mg oranžovej žlte (E110).

*Sindranol 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,81 mg oranžovej žlte (E110).

*Sindranol 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

*Sindranol 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: ružové, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom  $6,8 \pm 0,1$  mm a hrúbkou  $5,5 \pm 0,2$  mm.

*Sindranol 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: fialové, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom  $8,1 \pm 0,1$  mm a hrúbkou  $4,7 \pm 0,2$  mm.

*Sindranol 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: svetlo-hnedé, oválne, bikonvexné tablety s priemerom  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm a hrúbkou  $5,3 \pm 0,2$  mm.

*Sindranol 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním*

8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: červené, oválne, bikonvexné tablety s priemerom  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm a hrúbkou  $5,2 \pm 0,2$  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 skracuje alebo sa stáva neúplným a nastanú fluktuácie terapeutického účinku (fluktuácie typu „end of dose“ alebo typu „on-off“)

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### 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 Sindranol tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú ako prídavná liečba k levodope, je možné postupne znižovať dávku levodopy v závislosti od klinickej odpovede. V klinických štúdiách bola u pacientov súčasne užívajúcich ropinirol tablety s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znížená približne o 30 %. U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou sa pri kombinovanej liečbe s levodopou môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky Sindranolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Klinické štúdie dokázali, 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 Sindranol tablety s predĺženým uvoľňovaním*

Pacienti môžu prejsť z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na ropinirol tablety s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň. Dávka ropinirolu 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 ropinirolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním:

#### *Prechod z tabliet ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním na Sindranol tablety s predĺženým uvoľňovaním*

Tablety ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním Celková denná dávka (mg)	Ropinirol 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 Sindranol tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dávka môže upraviť v závislosti od terapeutickej odpovede (pozri vyššie uvedenú „Úvodnú titráciu dávky“ a „Terapeutický režim“).

#### Pediatrická populácia

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

#### Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov je klírens ropinirolu znížený približne o 15 %. Aj keď úprava dávky nie je potrebná, dávka ropinirolu sa má titrovať individuálne pri starostlivom monitorovaní znášateľnosti až po optimálnu klinickú odpoveď. 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 ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) sa nepozorovala žiadna zmena v klírense ropinirolu, čo svedčí o tom, že u tejto populácie nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Štúdia s ropinirolom u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (hemodialyzovaní pacienti) ukázala, že u týchto pacientov je potrebná nasledovná úprava dávky: odporúčaná úvodná dávka Sindranolu je 2 mg denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášateľnosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka Sindranolu u pravidelne hemodialyzovaných pacientov je 18 mg/deň. Doplňujúce dávky po hemodialýze nie sú potrebné (pozri časť 5.2).

Použitie ropinirolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa nesledovalo.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Sindranol 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).

Sindranol tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť ani deliť.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

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 sa majú pravidelne monitorovať pre rozvoj impulzívnych porúch. Pacienti a ošetrovatelia majú byť oboznámení, že symptómy impulzívnych porúch zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido a hypersexualitu, nutkavé míňanie alebo nakupovanie, nekontrolované prejedanie a nutkavé jedenie sa môžu objaviť u pacientov liečených dopamínovými agonistami, vrátane ropinirolu. Zníženie dávky/postupné vysadenie sa má zväziť, ak sa objavia tieto symptómy.

#### Mánia

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku mánie. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených ropinirolom sa môžu vyskytnúť príznaky mánie spolu s príznakmi porúch kontroly impulzov alebo bez nich. V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

#### Malígnny neuroleptický syndróm

Po náhlom ukončení dopamínergickej liečby boli hlásené príznaky poukazujúce na malígnny neuroleptický syndróm. Preto sa odporúča postupné ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Sindranol je vyrobený tak, aby sa liečivo uvoľňovalo počas 24 hodín. Ak dôjde k zrýchleniu gastrointestinálnej motility, vznikne riziko neúplného uvoľnenia liečiva a časť lieku sa vylúči stolicou.

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

### Abstinенčný 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. Abstinенčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a neodpovedajú na liečbu levodopou. Pacienti majú byť informovaní o možných abstinенčných 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 abstinенčných 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.

Sindranol 2 mg a Sindranol 3 mg obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sindranol 3 mg a Sindranol 4 mg obsahujú oranžovú žlt (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete s predĺženým uvoľňovaním, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **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 súčasnému použitiu týchto liekov s ropinirolom.

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

Ropinirol je metabolizovaný hlavne izoenzýmom CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdií (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.

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, ktorí užívali kombináciu antagonistov vitamínu K a ropinirolu, boli hlásené prípady nevyvážených hodnôt INR. Vyžaduje sa zvýšené klinické a biologické sledovanie (INR).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Počas gravidity sa koncentrácie ropinirolu môžu postupne zvýšiť (pozri časť 5.2).

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

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

##### Dojčenie

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 sa nedá vylúčiť.

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**

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 dotedy, 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.

Nasledovné nežiaduce liekové reakcie boli hlásené buď v klinických štúdiách Parkinsonovej choroby s tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním alebo s filmom obalenými tabletami s okamžitým uvoľňovaním v dávkach až do 24 mg/deň alebo v hláseniach po uvedení na trh:

	<b>Pri monoterapii</b>	<b>Pri prídavnej liečbe</b>
<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	Poruchy kontroly impulzov: patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé míňanie alebo nakupovanie, nekontrolované prejedanie a nutkavé jedenie sa môžu objaviť u pacientov liečených dopamínovými agonistami, vrátane Sindranolu (pozri časť 4.4).	
	Mánia (pozri časť 4.4)	
	Agresivita*	
	Syndróm dopamínovej dysregulácie	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Veľmi časté	Somnolencia	Somnolencia**
	Synkopa	Dyskinéza***
Časté	Závrat (vrátane vertiga), náhly nástup 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	Abstinčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu, ktorý zahŕňa apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť*****	

\* Agresivita bola spojená s psychotickými reakciami ako aj s nutkavými príznakmi.

\*\* Somnolencia bola hlásená veľmi často pri prídavnej liečbe v klinických štúdiách s tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často pri prídavnej liečbe s tabletami s predĺženým uvoľňovaním.

\*\*\* U pacientov s rozvinutou Parkinsonovou chorobou sa dyskinézy môžu objaviť počas úvodnej titrácie ropinirolu. V klinických štúdiách sa dokázalo, že zníženie dávky levodopy môže zlepšiť dyskinézu (pozri časť 4.2).

\*\*\*\* Nauzea bola hlásená veľmi často pri prídavnej liečbe v klinických štúdiách s tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často pri prídavnej liečbe s tabletami s predĺženým uvoľňovaním.

\*\*\*\*\* 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 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 dopamínergickou 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, Dopamínergické liečivá, 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 štúdiu 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 dopamínergickú 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 ťažkou 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 samíc potkanov sa 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 dvojnásobku 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 žiadny 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 myši a pravdepodobne súvisela so zvýšenou expozíciou svetla.

### Genotoxicita

V obvyklom 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 myši nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnom účinku. U potkanov boli jedinými léziami súvisiacimi s ropinirolom hyperplázia Leydigových buniek a testikulárny adenóm, ktoré boli dôsledkom hypoprolaktinemického účinku ropinirolu. Tieto lézie sa pokladajú za druho 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:*

amínio-metakrylátový kopolymér, typ B  
hypromelóza (E464)  
laurylsíran sodný  
kopovidón  
stearát horečnatý (E572)

#### *Obal 2 mg tablety:*

monohydrát laktózy  
hypromelóza (464)  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
červený oxid železitý (E172)

*Obal 3 mg tablety:*

monohydrát laktózy  
oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza (E464)  
makrogol 4000  
makrogol 400  
karmín (E120)  
hliníkový lak indigokarmínu (E132)  
hliníkový lak oranžovej žlte (E110)

*Obal 4 mg tablety:*

oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza (E464)  
makrogol 400  
hliníkový lak indigokarmínu (E132)  
hliníkový lak oranžovej žlte (E110)

*Obal 8 mg tablety:*

oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza (E464)  
makrogol 400  
červený oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

HDPE liekovky: čas použiteľnosti je po prvom otvorení 60 dní.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sindranol sa dodáva v bielych nepriehľadných PVC/PCTFE-Alumíniových blistroch a v bielych nepriehľadných HDPE liekovkách s bielymi cylindrickými vrchnákmi z polypropylénu s tromi bodmi zlomu bezpečnostného prúžku a s vloženým pohlcovačom vlhkosti.

### **Veľkosti balení**

Blister: 7 ×, 14 ×, 21 ×, 28 ×, 30 ×, 42 ×, 56 ×, 84 ×, 420 × tablet s predĺženým uvoľňovaním  
Liekovka: 21 ×, 28 ×, 30 ×, 42 ×, 56 ×, 84 × tablet s predĺženým uvoľňovaním

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Sindranol 2 mg: 27/0019/12-S  
Sindranol 3 mg: 27/0020/12-S  
Sindranol 4 mg: 27/0021/12-S  
Sindranol 8 mg: 27/0022/12-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. januára 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. januára 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023