

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Raponer 2 mg

Raponer 4 mg

Raponer 8 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 2 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 64,97 mg monohydrátu laktózy.

Každá 4 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 59,12 mg monohydrátu laktózy

Každá 8 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 55,88 mg monohydrátu laktózy.

Každá tableta Raponeru s predĺženým uvoľňovaním obsahuje približne 0,2 mg glukózy (zložka maltodextrínu) a 50 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Raponer 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú ružové škvrité oválne tablety 16,0 x 8,20 mm, s vyrazeným 2x na jednej strane.

Raponer 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú hnedé škvrité oválne tablety 16,0 x 8,20 mm, s vyrazeným 4x na jednej strane.

Raponer 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú tmavoružové škvrité oválne tablety 16,0 x 8,20 mm, s vyrazeným 8x na jednej strane.

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. Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať raz denne, približne v rovnakom čase. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Úvodná titrácia dávky

Úvodná 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 nežiaduce účinky, ktoré nevedia tolerovať, môže byť prínosom prechod na liečbu filmom obalenými 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 nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov pri dávke 4 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, 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 nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov ani pri dávke 8 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, 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 Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú ako prídavná liečba k levodope, je možné postupne znižovať dávku levodopy v závislosti od klinickej odpovede. V klinických skúšaniach 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 tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním. Klinické skúšania 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 na ukončenie predchádzajúcej liečby.

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 filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním

Pacienti môžu prejsť z filmom obalených 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 filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním), ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku Raponeru tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním):

Prechod z filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním

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

Ukončenie liečby

Náhle ukončenie dopaminergnej liečby môže viesť k rozvoju neuroleptického malígneho syndrómu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Starší ľudia

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 znášanlivosti 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 ľahkou 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.

Používanie ropinirolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa neštudovalo.

Štúdia s ropinirolom u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pacienti podstupujúci hemodialýzu) preukázala, že u týchto pacientov je potrebná nasledovná úprava dávky: odporúčaná

úvodná dávka ropinirolu je 2 mg denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť založené na znášanlivosti a účinnosti.

Odporúčaná maximálna dávka ropinirolu u pravidelne hemodialyzovaných pacientov je 18 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze nie sú potrebné (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť celé 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

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 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 dávky alebo ukončenie liečby.

Psychické 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 návykov a impulzov

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku porúch návykov a impulzov. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami, vrátane Raponeru sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch návykov a impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne mňanie peňazí alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa (pozri časť 4.8). V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

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 návykov a impulzov alebo bez nich. V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Malígn neuroleptický syndróm

Po náhlom vysadení dopamínergnej liečby boli hlásené príznaky malígneho neuroleptického syndrómu. Preto sa odporúča postupné ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Rýchly prechod gastrointestinálnym traktom

Raponer tablety s predĺženým uvoľňovaním sú vyvinuté tak, aby uvoľnili liečivo počas 24 hodín. Ak dôjde k rýchlemu prechodu lieku gastrointestinálnym traktom, môže hroziť neúplné uvoľnenie liečiva a vylúčenie zvyšku liečiva stolicou.

Hypotenzia

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

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.

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Glukóza (zložka maltodextrínu)

Tento liek obsahuje glukózu. Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Ricínový olej

Tento liek obsahuje ricínový olej. Ten môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Levodopa a domperidón

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

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.

Estrogény

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

Inhibítory CYP1A2

Ropinirol sa metabolizuje hlavne izoenzýmom CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdií (s 2 mg dávkou ropinirolu vo filmom obalenej 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 udalostí. U pacientov, ktorí už užívajú ropinirol, môže byť preto pri nasadzovaní alebo ukončovaní 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 vo filmom obalenej tablete s okamžitým uvoľňovaním, trikrát denne) a teofylínom, substrátom CYP1A2, neodhalila žiadnu zmenu vo farmakokinetike ropinirolu, ani teofylínu.

Antagonisty vitamínu K

U pacientov užívajúcich kombináciu antagonistov vitamínu K a ropinirol, boli hlásené prípady nevyvážených hodnôt INR. Vyžaduje sa zvýšené klinické a biologické sledovanie (INR).

Fajčenie

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní ropinirolu u gravidných žien. Koncentrácie ropinirolu sa môžu počas gravidity postupne zvyšovať (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

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 skúšaníach 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 účinky boli hlásené buď v klinických skúšaníach zameraných na liečbu Parkinsonovej choroby tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním alebo filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v dávkach do 24 mg/deň alebo po uvedení lieku 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	poruchy návykov a impulzov u pacientov liečených dopamínovými agonistami vrátane Raponeru sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne míňanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa (pozri časť 4.4)	
	mánia (pozri časť 4.4), agresivita ¹ , syndróm dopamínovej dysregulácie	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Veľmi časté	somnolencia, synkopa	somnolencia ² , dyskinéza ³
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 ⁴
Časté	zápcha, pálenie záhy	
	vracanie, bolesť brucha	
<i>Poruchy pečene a žľových ciest</i>		
Neznáme	hepatálne reakcie, hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		
Neznáme	spontánna erekcia penisu	
<i>Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Časté	periférny edém	
	edém nôh	
Neznáme	abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť) ⁵	

¹ Agresivita súvisela s psychotickými reakciami ako aj s kompulzívnymi príznakmi.

- ² Somnolencia bola hlásená veľmi často v klinických skúšaníach s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaníach s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním.
- ³ U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu. V klinických skúšaníach sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézy (pozri časť 4.2).
- ⁴ Nauzea bola hlásená veľmi často v klinických skúšaníach s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaníach s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním.
- ⁵ 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 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, agonisty dopamínu, ATC kód: N04BC04.

Mechanizmus účinku

Ropinirol je neergolínový agonista dopamínu na D₂/D₃ receptoroch, 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 (crossover study) 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 filmom obalené tablety ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním v primárnom koncovom ukazovateli, 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 filmom obalenými tabletami ropinirolu s okamžitým uvoľňovaním v koncovom bode štúdie bol -0,7 bodov (95 % IS: [-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 udalostí 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 tablet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí nedosiahli optimálnu kontrolu s levodopou, preukázala klinicky relevantnú a štatisticky významne lepšiu účinnosť oproti placebo v primárnom koncovom ukazovateli, 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 % IS:

[-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 % IS: [1,06; 2,33], $p < 0,0001$) a celkovej dobe bdenia strávenej v “on” fáze bez rušivých dyskinéz (+1,5 hodiny (95 % IS: [0,85; 2,13], $p < 0,0001$). Dôležité je, že sa nezistilo žiadne zvýšenie výskytu “on” stavu s rušivými dyskinézami počas bdenia v porovnaní s východiskovým hodnotami, 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 filmom obalené 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 tablet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sa plazmatické koncentrácie zvyšujú pomaly, pričom C_{max} sa zvyčajne dosiahne v priemere po 6 až 10 hodinách.

V bioekvivalenčnej štúdií (a steady-state study), v ktorej sa sledovalo 25 pacientom s Parkinsonovou chorobou podávalo jedenkrát denne 12 mg ropinirolu v tabletách s predĺženým uvoľňovaním, jedlo s vysokým obsahom tuku zvýšilo systémovú expozíciu ropinirolu, čo sa preukázalo priemerným zvýšením AUC o 20 % 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 incidencie nežiaducich udalostí).

Systémová expozícia ropinirolu je pri tabletách ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a filmom obalených 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 sa odstraňuje hlavne metabolizmom CYP1A2 a jeho metabolity sú vylučované najmä močom. Hlavný metabolit je najmenej 100-krát menej účinný ako ropinirol na zvieracích modeloch skúmajúcich dopamínergickú funkciu.

Eliminácia

Ropinirol sa odstraňuje 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 ľahkou 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 týchto pacientov s Parkinsonovou chorobou odporúčaná maximálna dávka limitovaná na 18 mg/deň (pozri časť 4.2).

Gravidita

Predpokladá sa, že fyziologické zmeny počas gravidity (vrátane zníženej aktivity CYP1A2) povedú k postupnému zvýšeniu systémovej expozície ropinirolu u matky (pozri časť 4.6).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc 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 sa 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 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 najvyššej dávke (50 mg/kg/deň) pozorovaná degenerácia sietnice len u bielych potkanov a pravdepodobne súvisela so zvýšenou expozíciou svetlu.

Genotoxicita

V 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 IC₅₀ 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

hypromelóza
kroskarmelóza, sodná soľ
maltodextrín (obsahuje glukózu)
laktóza, monohydrát
ricínový olej, hydrogenovaný
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Zmes farbív:

2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

laktóza, monohydrát

4 mg a 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

laktóza, monohydrát

čierny oxid železnato-železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce 21, 28, 30, 42, 56, 84 a 90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistroch (hliník/hliník).

Na trh nemusia 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 REGISTRÁCI

Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Raponer 2 mg: 27/0259/12-S

Raponer 4 mg: 27/0260/12-S

Raponer 8 mg: 27/0261/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024