

1. IME ZDRAVILA

Ropinirol Actavis 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ropinirol Actavis 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ropinirol Actavis 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ropinirol Actavis 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki klorida).
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg ropinirola (v obliki klorida).
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 6 mg ropinirola (v obliki klorida).
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožne snovi:

Ena 2 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 64,97 mg laktoze monohidrata.
Ena 4 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 59,12 mg laktoze monohidrata.
Ena 6 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 60,66 mg laktoze monohidrata.
Ena 8 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 55,88 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Ropinirol Actavis 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Rožnate, marmorirane ovalne tablete velikosti 16,0 x 8,20 mm z vtisnjeno oznako 2x na eni strani.

Ropinirol Actavis 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Rjave, marmorirane ovalne tablete velikosti 16,0 x 8,20 mm z vtisnjeno oznako 4x na eni strani.

Ropinirol Actavis 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Bele, ovalne tablete velikosti 16,0 x 8,20 mm z vtisnjeno oznako 6x na eni strani.

Ropinirol Actavis 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Temno rožnate, marmorirane ovalne tablete velikosti 16,0 x 8,20 mm z vtisnjeno oznako 8x na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni kot:

- začetno zdravljenje v monoterapiji, da bi zamaknili zdravljenje z levodopo.
- kombinacija z levodopo med potekom bolezni, ko učinek levodope izzveni ali postane nestalen ter se lahko pojavijo nihanja terapevtskega učinka (nihanja tipa "ob koncu odmerka" ali tipa "vklop-izklop").

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočljivo je individualno titriranje glede na učinkovitost in prenašanje. Zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob podobnem času. Tablete s podaljšanim sproščanjem lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem je treba pogoltniti celo in se ga ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti.

Začetno titriranje

Začetni odmerek ropinirola, v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, je 2 mg enkrat na dan prvi teden; ta odmerek je treba od drugega tedna zdravljenja naprej povečati na 4 mg enkrat na dan. Terapevtski odziv je lahko viden z odmerkom 4 mg ropinirola, v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, enkrat na dan.

Bolnikom, ki začnejo zdravljenje z odmerkom 2 mg/dan ropinirola, v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, in se jim pojavijo neželeni učinki, ki jih ne morejo prenašati, lahko koristi prehod na zdravljenje z ropinirolom v obliki filmsko obloženih tablet (s takojšnjim sproščanjem) v manjšem dnevnem odmerku, razdeljenem na tri enake odmerke.

Režim zdravljenja

Pri bolnikih je treba odmerek vzdrževati na najmanjšem odmerku ropinirola, v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, ki obvlada simptome.

Če z odmerkom 4 mg ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem ni mogoče doseči ali vzdrževati zadostnega obvladanja simptomov, je mogoče dnevni odmerek povečevati po 2 mg v presledku enega tedna ali več do odmerka 8 mg ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

Če tudi z odmerkom 8 mg ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem ni mogoče doseči ali vzdrževati zadostnega obvladanja simptomov, je mogoče dnevni odmerek povečevati po 2 mg do 4 mg v presledku dveh tednov ali več. Največji dnevni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je 24 mg.

Bolnikom je priporočljivo predpisati najmanjše število tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem, ki je potrebno za doseg ustreznega odmerka. To pomeni, da je priporočljivo uporabiti največjo jakost tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem, ki je na voljo.

Če je zdravljenje prekinjeno za dan ali več, je treba razmisliti o ponovni uvedbi s titriranjem odmerka (glejte zgoraj).

Če je zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem uporabljeno kot dodatno zdravljenje poleg levodope, je odmerek levodope mogoče postopoma zmanjšati, odvisno od kliničnega odziva. V kliničnih preskušanjih so bolnikom, ki so prejeli tablete ropinirola s podaljšanim sproščanjem, odmerek levodope postopoma zmanjšali za približno 30 %.

Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki prejemajo tablete ropinirola s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z L-dopo, se lahko med začetnim titriranjem odmerka tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem pojavijo diskinezije. V kliničnih preskušanjih je bilo dokazano, da lahko zmanjšanje odmerka L-dope izboljša diskinezije (glejte tudi poglavje 4.8 Neželeni učinki).

V primeru prehoda z drugega agonista dopamina na zdravljenje z ropinirolom je treba pred uvedbo ropinirola upoštevati smernice, ki jih za prenehanje uporabe prejšnjega agonista dopamina daje njegov imetnik dovoljenja za promet.

Tako kot velja za druge agoniste dopamina, je treba zdravljenje z ropinirolom opustiti postopoma z zmanjšanjem števila dnevnih odmerkov v obdobju enega tedna.

Prehod s filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) na zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem

Bolniki lahko s filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) preidejo na zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem z enega na drugi dan. Odmerek zdravila Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem mora temeljiti na celotnem dnevnem odmerku filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem), ki ga je jemal bolnik. Spodnja preglednica prikazuje priporočeni odmerek zdravila Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem za bolnike, ki prehajajo s filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem):

Prehod s filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) na zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem

Filmsko obložene tablete ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) Celotni dnevni odmerek (mg)	Zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem 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 zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem je mogoče odmerek prilagoditi glede na terapevtski odziv (glejte "Začetno titriranje" in "Režim zdravljenja", zgoraj).

Pediatrična populacija

Zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti, ker ni podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Starejši

Očistek ropinirola je pri bolnikih starih 65 let ali več približno 15 % manjši.

Odmerka sicer ni treba prilagoditi, je pa treba ropinirol individualno titrirati in skrbno spremljati prenašanje, dokler ne dosežemo optimalnega kliničnega odziva. Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je treba razmisliti o počasnejšem titriranju med uvedbo zdravljenja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina med 30 in 50 ml/min) niso opazili spremenjenega očistka ropinirola; to kaže, da odmerka v tej populaciji ni treba prilagoditi.

Študija o uporabi ropinirola pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (bolnikih na hemodializi) je pokazala, da je treba tem bolnikom odmerek prilagoditi takole: priporočeni začetni odmerek ropinirola je 2 mg enkrat na dan. Dodatna zvečanja odmerka morajo temeljiti na prenašanju in učinkovitosti. Priporočeni največji odmerek ropinirola 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.

Način uporabe
peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ropinirol je bil povezan s somnolenco in epizodami nenadnega nastopa spanca, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Občasno so poročali o pojavu nenadnega nastopa spanca med vsakodnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal in brez opozorilnih znakov. Bolnike je treba s tem seznaniti in jim svetovati, da morajo biti med zdravljenjem z ropinirolom previdni pri vožnji in upravljanju s stroji. Bolniki, pri katerih sta se pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanca, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Morda bo treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Bolniki s hujšimi psihiatričnimi ali psihotičnimi motnjami ali z anamnezo takšnih motenj ne smejo prejemati agonistov dopamina, razen če možne koristi odtehtajo tveganje.

Bolnike je treba redno spremljati zaradi morebitnega pojava motenj nadzora impulzov. Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, vključno z zdravilom Ropinirol Actavis, lahko pojavijo vedenjski znaki motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim igranjem iger na srečo, hiperseksualnostjo, povečanim spolnim poželenjem, kompulzivnim zapravljanjem ali nakupovanjem, prenažanjem in kompulzivnim hranjenjem.

Če se pojavijo takšni simptomi, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Zaradi tveganja za hipotenzijo je pri bolnikih s hudo kardiovaskularno boleznijo (zlasti pri bolnikih s koronarno insuficienco) priporočljivo spremljati krvni tlak, zlasti na začetku zdravljenja.

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Ropinirol Actavis tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje ricinusovo olje. Lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med ropinirolom in levodopo ali domperidonom ni farmakokinetičnega medsebojnega delovanje, ki bi zahtevalo prilagoditev odmerka teh zdravil.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonist dopamina, kot sta sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola, zato se je treba sočasni uporabi takšnih zdravil izogniti.

Med zdravljenjem bolnikov z visokimi odmerki estrogenov so opazili povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem (HNZ), se lahko zdravljenje z ropinirolom začne na običajen način. Če pa se HNZ med zdravljenjem z

ropinirolom prekine ali uvede, utegne biti potrebna prilagoditev odmerka ropinirola v skladu s kliničnim odzivom.

Ropinirol se presnavlja predvsem z izoencimom CYP1A2 citokroma P450. Farmakokinetična študija (s filmsko obloženimi tabletami ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) v odmerku 2 mg trikrat na dan) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je pokazala, da ciprofloksacin poveča C_{max} ropinirola za 60 % in njegovo AUC za 84 %, tako da obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov. Pri bolnikih, ki že dobivajo ropinirol, je zato lahko potrebna prilagoditev odmerka ropinirola, če bolniki začnejo ali nehajo uporabljati zdravila, ki so znani zaviralci CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo študija farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med ropinirolom (filmsko obložene tablete (s takojšnjim sproščanjem) v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom, ki je substrat CYP1A2, ni pokazala sprememb farmakokinetike ropinirola ali teofilina.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka, če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom nehajo ali začnejo kaditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

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

Dojenje

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

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom, ki se zdravijo z ropinirolom in se pri njih pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je treba naročiti, da ne smejo voziti in opravljati drugih dejavnosti (npr. upravljanja s stroji), pri katerih bi njihova zmanjšana zbranost lahko njih same ali druge izpostavljala nevarnosti resnih poškodb ali smrti, dokler ponavljajoče se epizode nenadnega nastopa spanja in somnolenca ne minejo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Označeno je, ali so o teh neželenih učinkih poročali v kliničnih preskušanjih z ropinirolom v monoterapiji ali kot dodatnem zdravljenju z levodopo.

Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih pri Parkinsonovi bolezni s tabletami ropinirola s podaljšanim sproščanjem v odmerkih do 24 mg/dan

	V monoterapiji	Kot dodatno zdravljenje
<i>Psihiatrične motnje</i>		
Pogosti	halucinacije	halucinacije
<i>Bolezni živčevja</i>		
Zelo pogosti	somnolenca	diskinezija Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se med začetnim titriranjem ropinirola lahko pojavijo diskinezije. V kliničnih preskušanjih je bilo ugotovljeno, da lahko zmanjšanje odmerka levodope izboljša diskinezije (glejte poglavje 4.2).
Pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico)	somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>		
Pogosti		posturalna hipotenzija, hipotenzija
Občasni	posturalna hipotenzija, hipotenzija	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti	navzea	
Pogosti	zaprtost	navzea, zaprtost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Pogosti	periferni edem	periferni edem

Motnje nadzora impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, vključno z zdravilom Ropinirol Actavis, se lahko pojavijo patološko igranje iger na srečo, povečano spolno poželenje, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenažanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4 'Posebna opozorila in previdnostni ukrepi').

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so bili pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo med uporabo filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) v kliničnih preskušanjih (v odmerkih do 24 mg/dan) in/ali v poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg opisani naslednji neželeni učinki.

	V monoterapiji	Kot dodatno zdravljenje
Bolezni imunskega sistema		
Neznana	Preobčutljivostne reakcije (vključno z urtikarijo, angiooedemom, izpuščajem, srbenjem).	
Psihiatrične motnje		

Pogosti		zmedenost
Občasni	Psihotične reakcije (razen halucinacij) vključno z delirijem, blodnjami, paranojo.	Psihotične reakcije (razen halucinacij) vključno z delirijem, blodnjami, paranojo.
Ni znano	V poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg so poročali o motnjah obvladovanja vzgibov, vključno s pojavom patološke odvisnosti od iger na srečo in hiperseksualnostjo ter povečanjem libida (glejte poglavje 4.4).	
Bolezni živčevja		
Zelo pogosti	sinkopa	somnolenca
Občasni	nenaden nastop spanja, prekomerna somnolenca čez dan	nenaden nastop spanja, prekomerna somnolenca čez dan
	Ropinirol je pogosto povezan s somnolenco, občasno pa s čezmerno somnolenco čez dan ter epizodami nenadnega nastopa spanca.	
Žilne bolezni		
Občasni	posturalna hipotenzija ali hipotenzija sta redko hudi	
Bolezni prebavil		
Zelo pogosti		navzea
Pogosti	bruhanje, zgaga, bolečine v trebuhu	zgaga
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
Neznana	jetrne reakcije, predvsem zvišanje vrednosti jetrnih encimov	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Pogosti	edem nog	

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski agonist dopaminskih receptorjev D2/D3, ki stimulira dopaminske receptorje v striatumu.

Ropinirol ublaži za Parkinsonovo bolezen značilno pomanjkanje dopamina s stimulacijo striatnih dopaminskih receptorjev.

Delovanje ropinirola v hipotalamusu in hipofizi zavira izločanje prolaktina.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri 161 bolnikih z zgodnjo fazo Parkinsonove bolezni je bila opravljena 36-tedenska, dvojno slepa navzkrižna študija monoterapije s tremi obdobji. Primarni opazovani dogodek je bila razlika med zdravljenjema v primerjavi z izhodiščem, kar zadeva rezultat motorike po Združeni ocenjevalni lestvici za Parkinsonovo bolezen (UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Študija je pokazala, da so bile tablete s podaljšanim sproščanjem glede primarnega opazovanega dogodka neinferiorne filmsko obloženim tabletam ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) (opredeljena je bila meja neinferiornosti 3 točke v rezultatu motorike po UPDRS). Korigirana povprečna razlika med zdravljenjem s tabletami ropinirola s podaljšanim sproščanjem in zdravljenjem s filmsko obloženimi tabletami ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) je bila ob koncu študije -0,7 točke (95 % IZ: [-1,51, 0,10], $p = 0,0842$).

Po prehodu (z enega na drugi dan) na podoben odmerek alternativne oblike tablet ni bilo razlike v profilu neželenih učinkov in manj kot 3 % bolnikov so potrebovali prilagoditev odmerka (vse prilagoditve odmerka so bile zvišanje za eno odmernostno raven; noben bolnik ni potreboval zmanjšanja odmerka).

Opravljen je bil 24-tedenska dvojno slepa, s placebom primerjana študija vzporednih skupin s tabletami ropinirola s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, katerih bolezen ni bila optimalno urejena z levodopo. Študija je pokazala klinično pomembno in statistično značilno superiornost teh tablet v primerjavi s placebom, kar se tiče primarnega opazovanega dogodka, ki je bil trajanje "izklopa" v času budnosti v primerjavi z izhodiščem (korigirana povprečna razlika med zdravljenjema -1,7 ure (95 % IZ: [-2,34, -1,09], $p < 0,0001$)). To sta potrdila sekundarna parametra učinkovitosti: sprememba celotnega trajanja "vklopa" v času budnosti v primerjavi z izhodiščem (+1,7 ure (95 % IZ: [1,06, 2,33], $p < 0,0001$)) in celotno trajanje "vklopa" v času budnosti brez motečih diskinezij (+1,5 ure (95 % IZ: [0,85, 2,13], $p < 0,0001$)). Pomembno je, da ni bilo znakov podaljšanja trajanja "vklopa" v času budnosti z motečimi diskinezijami v primerjavi z izhodiščem, ne po podatkih dnevnikov bolnikov ne po postavkah UPDRS.

Študija o vplivu ropinirola na repolarizacijo srca

Podrobna študija intervala QT opravljena pri zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so prejeli 0,5 mg, 1 mg, 2 mg oz. 4 mg ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet (s takojšnjim sproščanjem) enkrat na dan je v primerjavi s placebom pokazala največje podaljšanje intervala QT pri odmerku 1 mg, in sicer 3,46 milisekunde (točkovna ocena). Zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja za največji povprečni učinek je bila manj kot 7,5 milisekund. Učinek večjih odmerkov ropinirola ni bil sistematično ovrednoten.

Razpoložljivi klinični podatki podrobne študije intervala QT ne kažejo tveganja za podaljšanje intervala QT v odmerkih ropinirola do 4 mg/dan. Tveganja za podaljšanje intervala QT ni mogoče izključiti, ker podrobne študije z odmerki do 24 mg/dan niso izvedli.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50 % (36-57 %). Po peroralni uporabi tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem se koncentracije v plazmi povečajo počasi, mediani čas do C_{max} pa je po navadi med 6 in 10 urami.

V študiji stanja dinamičnega ravnovesja je pri 25 bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli 12 mg ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan, zelo masten obrok povečal sistemsko izpostavljenost ropinirolu, kar je pokazalo povprečno 20 % povečanje AUC in povprečno 44 % povečanje C_{max} . t_{max} se je podaljšal za 3,0 ure. Vendar ni verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne (npr. da bi povečale incidenco neželenih učinkov).

Sistemska izpostavljenost ropinirolu je pri enakem dnevnem odmerku primerljiva tako pri uporabi tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem kot tudi pri uporabi filmsko obloženih tablet ropinirola (s takojšnjim sproščanjem).

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Ropinirol se odstrani predvsem s presnovo s CYP1A2, njegovi presnovki pa se v glavnem izločijo v urin. Glavni presnovek je v živalskih modelih dopaminergičnega delovanja vsaj 100-krat manj močen kot ropinirol.

Izločanje

Ropinirol se iz sistemskega obtoka odstrani s povprečnim razpolovnim časom izločanja približno 6 ur. Povečanje sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC) ropinirolu je v območju terapevtskih odmerkov približno sorazmerno. Po enkratni in večkratni peroralni uporabi niso opazili sprememb v peroralnem očistku ropinirola. Ugotovljena je bila velika interindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov. Po uporabi tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem v stanju dinamičnega ravnovesja je bila interindividualna variabilnost C_{max} med 30 in 55 %, AUC pa med 40 in 70 %.

Okvara ledvic

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

Bolnikom 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 presnovka SKF-104557 (za približno 80 %) in SKF-89124 (za približno 60 %). Zato je priporočen največji odmerek za te bolnike s Parkinsonovo boleznijo omejen na 18 mg/dan (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Reproduktivna toksičnost

Uporaba ropinirola pri brejih podganah v odmerkih, toksičnih za samice matere, je povzročila zmanjšanje telesne mase plodov pri odmerku 60 mg/kg/dan (približno 2-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku), večjo umrljivost plodov pri odmerku 90 mg/kg/dan (približno 3-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku) in malformacije tačk pri odmerku 150 mg/kg/dan (približno 5-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku). Pri podganah ni bilo teratogenih učinkov pri odmerku 120 mg/kg/dan (približno 4-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku) in nobenih znakov učinka na razvoj pri kuncih.

Toksikologija

Toksikološki profil določa predvsem farmakološko delovanje ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in slinjenje. Zgolj pri albinih

podganah so med dolgotrajno študijo z najvišjim odmerkom (50 mg/kg) opazili degeneracijo mrežnice, verjetno povezano z večjo izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost

Z običajnim naborom testov *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov.

Kancerogenost

Dveletni študiji opravljeni pri miših in podganah z odmerki do 50 mg/kg/dan nista pokazali kancerogenega učinka pri miših. Pri podganah sta bili edini z ropinirolom povezani spremembi hiperplazija Leydigovih celic in adenom mod zaradi hiperprolaktinemičnega učinka ropinirola. Ti spremembi veljata za specifični za živalsko vrsto in ne pomenita nevarnosti za klinično uporabo ropinirola.

Farmakološka varnost

Študije *in vitro* so pokazale, da ropinirol zavira tokove, ki jih uravnavajo kanalački hERG. IC₅₀ je 5-krat večja od pričakovane največje koncentracije v plazmi pri bolnikih, zdravljenih z največjim priporočenim odmerkom (24 mg/dan), glejte poglavje 5.1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza
premreženi natrijev karmelozat
maltodekstrin
laktoza monohidrat
hidrogenirano ricinusovo olje
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Mešanica barvil [ne velja za 6 mg tablete s podaljšanim sproščanjem]:

2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
laktoza monohidrat

4 mg in 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
laktoza monohidrat
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikosti pakiranj:

Pakiranja z 21, 28, 30, 42, 56, 84 in 90 tabletami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih (aluminij/aluminij).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-2512/12 (2 mg)
5363-I-2513/12 (4 mg)
5363-I-2514/12 (6 mg)
5363-I-2515/12 (8 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

13.12.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.04.2013