

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).  
Ena tableta vsebuje 4 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).  
Ena tableta vsebuje 8 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).

Pomožne snovi:

Ena 2 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1,7100 mg laktoze.  
Ena 4 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,8100 mg barvila sončno rumeno (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: rožnate, okrogle, obojestransko izbočene tablete s premerom  $6,8 \pm 0,1$  mm.

4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: svetlo rjave, ovalne, obojestransko izbočene tablete velikosti  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm.

8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: rdeče, ovalne, obojestransko izbočene tablete velikosti  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni pod naslednjimi pogoji:

- začetno zdravljenje v obliki samostojnega zdravljenja, da se zamakne začetek zdravljenja z levodopo,
- v kombinaciji z levodopo med potekom bolezni, ko se učinek levodope zmanjša ali se spreminja in so opazna nihanja v terapevtskem učinku (pojemanje učinka ali nihanja tipa vklop-izklop).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odrasli

Priporočljiva je titracija odmerka glede na učinkovitost in prenašanje zdravila pri vsakem posameznem bolniku. REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času. Tablete s podaljšanim sproščanjem se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem je treba pogoltniti cele. Tablet se ne sme žvečiti, drobiti ali deliti.

#### *Začetna titracija odmerka*

Začetni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je v prvem tednu zdravljenja 2 mg enkrat na dan. Drugi teden zdravljenja je treba odmerek povečati na 4 mg enkrat na dan. Pri odmerku ropinirola 4 mg enkrat na dan se že lahko pokaže terapevtski odziv.

Bolnikom, pri katerih so se po začetnem zdravljenju z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 2 mg na dan pojavili neželeni učinki, ki jih ne morejo prenašati, bo morda koristil prehod na zdravljenje z ropinirolom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem v manjšem dnevnem odmerku, razdeljenem na tri enake odmerke.

#### *Režim zdravljenja*

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

Če z odmerkom 4 mg enkrat na dan ni mogoče doseči ali vzdrževati zadostnega nadzora simptomov, se dnevni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem lahko v tedenskih ali daljših presledkih povečuje za 2 mg, in sicer do odmerka 8 mg enkrat na dan.

Če zadostnega nadzora simptomov ni mogoče doseči ali vzdrževati niti z odmerkom 8 mg enkrat na dan, se dnevni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem lahko v dvotedenskih ali daljših presledkih povečuje za 2 do 4 mg. Največji dnevni odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je 24 mg.

Priporočljivo je, da se bolnikom predpiše najmanjše število tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem, ki je potrebno za doseg želenega odmerka. Uporabiti je treba največjo jakost tablet s podaljšanim sproščanjem, ki je na voljo.

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

Če bolnik REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem uporablja kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z levodopo, bo odmerek levodope morda možno postopno zmanjšati v skladu s kliničnim odzivom. V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so sočasno z levodopo prejemali ropinirol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, odmerek levodope postopno zmanjšali za približno 30 %. Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem jemljejo v kombinaciji z levodopo, se pri začetni titraciji zdravila REPIROL SR lahko pojavi diskinezija. Klinična preskušanja kažejo, da se z zmanjšanjem odmerka levodope diskinezija lahko ublaži (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z drugim agonistom dopamina in bodo prešli na zdravljenje z ropinirolom, je pred uvedbo ropinirola treba zdravljenje s predhodnim agonistom dopamina prekiniti v skladu z navodili imetnika dovoljenja za promet s tem zdravilom.

Tako kot velja za druge agoniste dopamina, je tudi zdravljenje z ropinirolom treba prekiniti postopno z zmanjševanjem dnevnega odmerka v času enega tedna.

#### *Prehod z ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem na REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem*

Bolniki lahko z ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem takoj preidejo na zdravljenje z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem. Odmerek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je treba določiti na podlagi skupnega dnevnega odmerka ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem, ki ga je bolnik jemal. V preglednici v nadaljevanju so prikazani priporočeni odmerki REPIROL SR tablet s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih, ki so se prej zdravili z ropinirolom v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem.

*Prehod z ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem na REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem*

Ropinirol v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem Skupni dnevni odmerek (mg)	Ropinirol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem Skupni 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 REPIROL SR tablete s podaljšanim sproščanjem se odmerek lahko prilagodi glede na terapevtski odziv (glejte “Začetna titracija odmerka” in “Režim zdravljenja” zgoraj).

#### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporaba REPIROL SR tablet s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

#### Starostniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, je očistek ropinirola manjši za približno 15 %. Odmerka sicer ni treba prilagajati, vendar pa je treba odmerek ropinirola titrirati do optimalnega kliničnega odziva pri vsakem bolniku posebej ob skrbnem spremljanju prenašanja. Pri bolnikih, starih 75 let ali starejših, je treba razmisliti o počasnejši titraciji odmerka med uvodnim obdobjem zdravljenja.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) niso opazili sprememb očistka ropinirola, zato pri njih odmerka ni treba prilagajati.

Študija uporabe ropinirola pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (bolniki, ki se zdravijo s hemodializo) je pokazala, da je pri teh bolnikih odmerek treba prilagoditi. Priporočeni začetni odmerek zdravila REPIROL SR pri teh bolnikih je 2 mg enkrat na dan. Nadaljnje povečevanje odmerka mora temeljiti na prenašanju in učinkovitosti zdravila. Priporočeni največji odmerek zdravila REPIROL SR pri bolnikih, ki so na redni hemodializi, je 18 mg na dan.

Dodatni odmerki po hemodializi niso potrebni (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min), ki niso na redni hemodializi, uporabe ropinirola niso raziskovali.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) brez redne hemodialize.
- Okvara jeter.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba ropinirola je povezana s pojavom somnolence in epizod nenadnega nastopa spanca, še posebej pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Občasno so poročali o nenadnem nastopu spanca med vsakdanjimi opravili, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal in brez opozorilnih znakov. Bolnike je treba na to opozoriti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom pri vožnji vozil ali upravljanju s stroji previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanca, ne smejo voziti vozil ali upravljati s stroji. Pri takšnih bolnikih bo morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Bolniki s hudimi psihiatričnimi ali psihotičnimi motnjami oziroma bolniki s temi motnjami v anamnezi, se z agonisti dopamina ne smejo zdraviti, razen če možne koristi upravičijo tveganja.

##### **Motnje nadzora impulzov**

Bolnike je treba redno spremljati glede razvoja motenj nadzora impulzov. Bolnike in njihove skrbnike je treba opozoriti, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, vključno z ropinirolom, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, hiperseksualnostjo in kompulzivnim zapravljanjem ali nakupovanjem, prenajedanjem ter kompulzivnim prehranjevanjem. Če se pojavijo navedeni simptomi, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka oz. postopni prekinitvi zdravljenja.

O teh motnjah so poročali še posebej pri zdravljenju z visokimi odmerki. Po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja so tovrstne motnje običajno minile. Pri nekaterih bolnikih so bili prisotni dejavniki tveganja, npr. kompulzivno vedenje v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Zaradi tveganja za pojav hipotenzije je pri bolnikih s hudimi boleznimi srca in ožilja (še posebej bolnikih s srčnim popuščanjem) priporočljivo spremljati vrednost krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja.

REPIROL SR 2 mg:

Zdravilo REPIROL SR vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Samo REPIROL SR 4 mg:

Zdravilo REPIROL SR vsebuje barvilo sončno rumeno (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

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

Med ropinirolom in levodopo ali domperidonom niso opazili farmakokinetičnih interakcij, zaradi katerih bi bilo treba prilagoditi odmerek katerega od teh zdravil.

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

Pri bolnicah, ki so se zdravile z velikimi odmerki estrogenov, so poročali o povečanju koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnicah, ki se že zdravijo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem, se zdravljenje z ropinirolom lahko uvede na običajen način. Če pa se hormonsko nadomestno zdravljenje uvede ali konča med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda treba odmerek ropinirola prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom.

Ropinirol se presnavlja predvsem z izoencimom CYP1A2 citokroma P450. Farmakokinetična študija (ropinirol v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem v odmerku 2 mg trikrat na dan), izvedena pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je pokazala, da ciprofloksacin poveča vrednost  $C_{max}$  in AUC ropinirola, in sicer  $C_{max}$  za 60 %, AUC pa za 84 %, kar predstavlja tveganje za pojav neželenih dogodkov. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z ropinirolom, bo po uvedbi ali ukinitvi zdravljenja z zdravili, ki zavirajo CYP1A2, npr. s ciprofloksacinom, z enoksacinom ali s fluvoksaminom, odmerek ropinirola morda treba prilagoditi.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo študija farmakokinetičnih interakcij med ropinirolom (ropinirol v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom, ki je substrat za CYP1A2, ni pokazala sprememb v farmakokinetiki ropinirola ali teofilina.

Znano je, da kajenje pospeši presnovo z izoencimom CYP1A2. Pri bolnikih, ki med zdravljenjem z ropinirolom začnejo ali prenehajo kaditi, bo odmerek ropinirola morda treba prilagoditi.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi ropinirola pri nosečnicah.

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

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

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavi somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je treba opozoriti, da dokler ti učinki ne minejo, ne smejo voziti vozil ali opravljati opravil (npr. upravljanje s stroji), pri katerih bi zaradi zmanjšane zbranosti sebe ali druge lahko izpostavili tveganju za resne ali celo smrtne poškodbe (glejte poglavje 4.4).

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj uporabe ropinirola kot samostojnega zdravljenja ali pri dodatnem zdravljenju so navedeni ločeno.

Pogostnost je navedena kot: 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z REPIROL SR tabletami s podaljšanim sproščanjem, v odmerkih do 24 mg na dan.

	<u>Samostojno zdravljenje</u>	<u>Dodatno zdravljenje</u>
<i>Psihiatrične motnje</i>		
Pogosti	halucinacije	halucinacije
<i>Bolezni živčevja</i>		
Zelo pogosti	somnolenca, sinkopa	diskinezija Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se diskinezija lahko pojavi med začetno titracijo odmerka ropinirola. Klinična preskušanja kažejo, da se z zmanjšanjem odmerka levodope diskinezija lahko ublaži (glejte poglavje 4.2).

Pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico)	somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>		
Pogosti		ortostatska hipotenzija, hipotenzija
Občasni	ortostatska hipotenzija, hipotenzija	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti	slabost	
Pogosti	zaprtost	slabost, zaprtost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Pogosti	periferni edem	periferni edem

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov, pa so pri uporabi ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo med kliničnimi preskušnji (pri odmerkih do 24 mg na dan) in/ali v obdobju po prihodu zdravila na trg, poročali še o naslednjih neželenih dogodkih:

	<u>Samostojno zdravljenje</u>	<u>Dodatno zdravljenje</u>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
Neznana	<i>preobčutljivostne reakcije (vključno z urtikarijo, angioedemom, izpuščajem in srbenjem)</i>	
<i>Psihiatrične motnje</i>		
Pogosti		zmedenost
Občasni	psihotične reakcije (razen halucinacij), vključno z delirijem, blodnjami in paranojo	psihotične reakcije (razen halucinacij), vključno z delirijem, blodnjami in paranojo
Neznana	V obdobju trženja zdravila so poročali o motnjah obvladovanja nagibov, vključno s patološkim hazardiranjem, hiperseksualnostjo in povečanim libidom (glejte poglavje 4.4).	
<i>Bolezni živčevja</i>		
Zelo pogosti	sinkopa	somnolenca
Občasni	nenaden nastop spanca, pretirana zaspanost podnevi	nenaden nastop spanca, pretirana zaspanost podnevi
	Uporaba ropinirola je bila povezana s pojavom somnolence, občasno tudi s pretirano zaspanostjo podnevi in epizodami nenadnega nastopa spanca.	
<i>Žilne bolezni</i>		
Občasni	ortostatska hipotenzija ali hipotenzija sta redko hudi	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti		slabost

Pogosti	bruhanje, zgaga, bolečine v trebuhu	zgaga
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
Neznana	neželeni učinki na jetra, predvsem zvišana raven jetrnih encimov	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Pogosti	edem nog	

### **Motnje nadzora impulzov**

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, vključno z ropinirolom, se lahko pojavijo patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenejedanje in kompulzivno prehranjevanje (glejte poglavje 4.4 "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC04

Ropinirol je neergolinski agonist dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, ki spodbuja dopaminske receptorje v striatumu.

Ropinirol s spodbujanjem striatnih dopaminskih receptorjev zmanjša primanjkljaj dopamina, ki je značilen za Parkinsonovo bolezen.

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

#### **Klinična učinkovitost**

36-tedenska, dvojno slepa, navzkrižna študija v treh obdobjih, izvedena pri 161 bolnikih z zgodnjo fazo Parkinsonove bolezni, ki so ropinirol prejeli v obliki samostojnega zdravljenja, je pokazala, da ropinirol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem ni manj učinkovit od ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem pri primarnem opazovanem dogodku, to je razliki v spremembi (glede na izhodiščno vrednost) motorične ocene na Združeni ocenjevalni lestvici za Parkinsonovo bolezen (UPDRS; "Unified Parkinson's Disease Rating Scale"). Določena meja neinferiornosti motorične ocene na lestvici UPDRS je bila 3 točke. Prilagojena povprečna razlika med zdravljenjem z ropinirolom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in zdravljenjem z ropinirolom v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem je ob koncu študije bila -0,7 točke (95-odstotni interval zaupanja: [-1,51; 0,10] p=0,0842).

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

24-tedenska, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija paralelnih skupin, ki je proučevala učinek ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem kot dodatnega zdravljenja pri bolnikih s



Parkinsonovo boleznijo, ki z levodopo niso bili optimalno nadzorovani, je pokazala klinično relevantno in statistično pomembno prednost v primerjavi s placebom pri spremembi časa v budnem delu dneva, preživetega v stanju "izklop" v primerjavi z izhodiščem (prilagojena povprečna razlika med zdravljenjema -1,7 ure (95-odstotni interval zaupanja: [-2,34; -1,09],  $p < 0.0001$ )). To podpirajo tudi sekundarni parametri učinkovitosti, tj. sprememba od izhodišča skupnega časa v budnem delu dneva, preživetega v stanju "vklop" (+1,7 ure (95-odstotni interval zaupanja: [1,06; 2,33],  $p < 0.0001$ )) in skupni čas v budnem delu dneva, preživet v stanju "vklop" brez motečih diskinezij (+1,5 ure (95-odstotni interval zaupanja: [0,85; 2,13],  $p < 0.0001$ )). Pomembno je, da v študiji, niti po podatkih iz bolnikovih dnevnikov niti po merilih lestvice UPDRS, niso opazili porasta časa, v budnem delu dneva preživetega v stanju "vklop" z motečimi diskinezijami od izhodišča.

#### Študija učinka ropinirola na srčno repolarizacijo

Temeljita študija intervala QT, izvedena pri zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so prejeli odmerke ropinirola po 0,5 mg, 1 mg, 2 mg in 4 mg v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem enkrat na dan, je pokazala maksimalno podaljšanje intervala QT v primerjavi s placebom pri odmerku 1 mg in sicer za 3,46 milisekunde (ocenjena vrednost). Zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za največji povprečni učinek je bila manj kot 7,5 milisekunde. Učinka ropinirola v večjih odmerkih niso sistematično raziskovali.

Razpoložljivi klinični podatki iz temeljite študije intervala QT ne kažejo tveganja za podaljšanje intervala QT pri odmerkih ropinirola do 4 mg na dan. Tveganja za podaljšanje intervala QT pa ni mogoče izključiti, saj temeljita študija intervala QT z odmerki do 24 mg na dan ni bila izvedena.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

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

V študiji stanja dinamičnega ravnovesja pri 25 bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli ropinirol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 12 mg enkrat na dan, je obrok z veliko vsebnostjo maščob povečal sistemsko izpostavljenost ropinirolu. Vrednost AUC se je v povprečju povečala za 20 %, vrednost  $C_{max}$  pa v povprečju za 44 %. Vrednost  $t_{max}$  se je podaljšala za 3,0 ure. Verjetnost, da bi bile te spremembe klinično pomembne (npr. večja pogostnost neželenih dogodkov), je majhna.

Pri uporabi enakega dnevnega odmerka ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in ropinirola v obliki filmsko obloženih tablet s takojšnjim sproščanjem je sistemsko izpostavljenost ropinirolu primerljiva.

### Porazdelitev

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

### Presnova

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

### Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja ropinirola iz sistemskega obtoka je približno 6 ur. V celotnem razponu terapevtskih odmerkov sistemsko izpostavljenost ( $C_{max}$  in AUC) ropinirolu narašča približno sorazmerno s povečevanjem odmerkov. Pri uporabi enkratnega in večkratnega peroralnega odmerka niso opazili sprememb v očistku ropinirola. Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili veliko variabilnost med posamezniki. Pri večkratni uporabi (stanje dinamičnega ravnovesja) ropinirola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem se je vrednost  $C_{max}$  med posamezniki spreminjala med 30 in 55 %, vrednost 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.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki se redno zdravijo s hemodializo, se očistek po peroralni uporabi ropinirola zmanjša za približno 30 %. Po peroralni uporabi se je zmanjšal tudi očistek presnovkov SKF-104557 in SKF-89124, in sicer presnovka SKF-104557 za približno 80 %, presnovka SKF-89124 pa za približno 60 %. Pri teh bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je največji priporočeni odmerek ropinirola omejen na 18 mg na dan (glejte poglavje 4.2).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za mater, so pri odmerku 60 mg/kg/dan (približno enaka vrednost AUC kot pri največjem odmerku pri človeku) opazili zmanjšanje telesne mase plodov, pri 90 mg/kg/dan (približno 3-kratna vrednost AUC pri največjem odmerku pri človeku) povečano umrljivost plodov, pri 150 mg/kg/dan (približno 5-kratna vrednost AUC pri največjem odmerku pri človeku) pa malformacije prstov. Pri odmerku 120 mg/kg/dan (približno 4-kratna vrednost AUC pri največjem odmerku pri človeku) teratogenih učinkov pri podganah niso opazili. Tudi pri kuncih niso zasledili znakov, ki bi kazali na vpliv na razvoj.

### Toksikologija

Toksikološki profil je določen predvsem s farmakološkim delovanjem ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in upočasnitev srčnega utripa, povešanje očesnih vek in povečano izločanje slin. Pri dolgotrajni študiji z velikimi odmerki (50 mg/kg/dan) so le pri albino podganah opazili degeneracijo mrežnice, ki je bila verjetno povezana s povečano izpostavljenostjo svetlobi.

### Genotoksičnost

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

### Kancerogenost

Pri dveletnih študijah, v katerih so miši in podgane dobivale odmerke do 50 mg/kg, niso opazili kancerogenih učinkov pri miših. Pri podganah so bile edine z ropinirolom povezane spremembe hiperplazija Leydigovih celic in adenom testisov, ki so posledica hipoprolaktinemičnega učinka ropinirola. Te spremembe veljajo za vrstno specifični fenomen in za klinično uporabo ropinirola ne predstavljajo tveganja.

### Farmakološka varnost

Študije *in vitro* so pokazale, da ropinirol zavira s hERG sprožene tokove. Pri bolnikih, ki se zdravijo z največjim priporočenim odmerkom (24 mg na dan), je vrednost IC<sub>50</sub> petkrat večja od pričakovane največje koncentracije v plazmi (glejte poglavje 5.1).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

amonijev metakrilat, kopolimer (vrsta B)  
hipromeloza (E464)  
natrijev lavrilsulfat  
kopovidon  
magnezijev stearat (E572)

*Obloga 2 mg tablete:*

laktoza monohidrat  
hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
rdeči železov oksid (E172)

*Obloga 4 mg tablete:*

titanov dioksid (E171)  
hipromeloza (E464)  
makrogol 400  
indigotin (E132)  
barvilo sončno rumeno FCF (E110)

*Obloga 8 mg tablete:*

titanov dioksid (E171)  
hipromeloza (E464)  
makrogol 400  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

24 mesecev

Plastenka iz polietilena visoke gostote: rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke je 60 dni.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo REPIROL SR je na voljo v belih neprozornih pretisnih omotih (PVC/PCTFE-aluminijeva folija) in v belih neprozornih plastenkah iz polietilena visoke gostote, zaprtih z belo okroglo zaporko iz polipropilena in pečatnim obročkom, ki je pritrjen na treh mestih. Zaporka vsebuje sušilno sredstvo.

Velikosti pakiranja:

*2 mg, 4 mg in 8 mg*

Pretisni omot: 21, 28, 42, 56 in 84 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Plastenka: 21, 28, 42, 56 in 84 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praga 7  
Češka

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

REPIROL SR 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-1330/13

REPIROL SR 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-1331/13

REPIROL SR 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-1332/13

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

26. 3. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.07.2013