

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ropinirol Actavis 0,25 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Actavis 0,5 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Actavis 1 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Actavis 2 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Actavis 3 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Actavis 4 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Actavis 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg ali 5 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ropinirol Actavis 0,25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 88,615 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Ropinirol Actavis 0,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 88,344 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Ropinirol Actavis 1 mg filmsko obložena tableta vsebuje 87,803 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Ropinirol Actavis 2 mg filmsko obložena tableta vsebuje 86,720 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Ropinirol Actavis 3 mg filmsko obložena tableta vsebuje 130,080 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Ropinirol Actavis 4 mg filmsko obložena tableta vsebuje 173,440 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Ropinirol Actavis 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 216,800 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Ropinirol Actavis 0,25 mg filmsko obložena tableta je okrogla bela bikonveksna tableta (s premerom 7 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R0.25.

Ropinirol Actavis 0,5 mg filmsko obložena tableta je okrogla rumena bikonveksna tableta (s premerom 7 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R0.5.

Ropinirol Actavis 1 mg filmsko obložena tableta je okrogla zelena bikonveksna tableta (s premerom 7 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R1.

Ropinirol Actavis 2 mg filmsko obložena tableta je okrogla rožnata bikonveksna tableta (s premerom 7 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R2.

Ropinirol Actavis 3 mg filmsko obložena tableta je okrogla škrlatna bikonveksna tableta (s premerom 8,5 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R3.

Ropinirol Actavis 4 mg filmsko obložena tableta je okrogla oranžna bikonveksna tableta (s premerom 9,5 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R4.

Ropinirol Actavis 5 mg filmsko obložena tableta je okrogla modra bikonveksna tableta (s premerom 10,5 mm), ki ima na eni strani vtisnjeno oznako R5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni:

- kot monoterapija v zgodnjem obdobju za odložitev zdravljenja z levodopo.

- v kombinaciji z levodopo v poznejšem obdobju bolezni, ko se učinek levodope zmanjša ali se spreminja in so opazna nihanja (nihanja "konca odmerka" ali "vklop-izklop").

Za jakosti 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4 mg:

Simptomatsko zdravljenje zmernega do hudega idiopatskega sindroma nemirnih nog v odmerkih do 4 mg na dan (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za peroralno uporabo.

Odmerek ropinirola je priporočljivo prilagoditi posamezno glede na učinkovitost in prenašanje.

Odrasli

Parkinsonova bolezen

Ropinirol je treba jemati trikrat na dan.

Uvedba zdravljenja: Začetni odmerek je 0,25 mg ropinirola trikrat na dan en teden. Potem je treba odmerek postopoma povečevati za 0,25 mg trikrat na dan v skladu s preglednico 1, spodaj:

Preglednica 1 – Prilagajanje odmerka ropinirola (Parkinsonova bolezen)

Teden	1	2	3	4
Posamični odmerek (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Celotni dnevni odmerek (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Terapevtski režim: Po uvodnem prilagajanju je mogoče uporabiti tedenska povečanja od 0,5 mg do 1 mg ropinirola trikrat na dan (1,5 do 3 mg/dan).

Terapevtski odziv bo morda opazen z odmerki med 3 in 9 mg ropinirola na dan. Če simptomi s temi odmerki niso obvladani ali se njihovo obvladanje ne ohrani, lahko odmerek ropinirola povečate do 24 mg/dan. Odmerki nad 24 mg/dan niso raziskani in tega odmerka ne smete preseči.

V primeru prekinitve zdravljenja za dan ali več pride v poštev ponovna uvedba terapije s prilagajanjem odmerka (glejte zgoraj).

Če je ropinirol uporabljen kot dodatna terapija levodopi, lahko sočasni celotni odmerek levodope postopoma zmanjšate za okrog 20 %.

Pri prehodu z drugega agonista dopamina na ropinirol morate pred uvedbo ropinirola upoštevati izdelovalčeve smernice za prenehanje uporabe tistega agonista.

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

Idiopatski sindrom nemirnih nog

Ropinirol je treba jemati tik pred spanjem, vendar lahko bolnik vzame odmerek do 3 ure prej, preden leže.

Uvedba zdravljenja (1. teden): Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg ropinirola enkrat na dan (uporabljenega kot zgoraj) 2 dni. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, povečajte odmerek ropinirola za preostanek 1. tedna na 0,5 mg enkrat na dan.

Terapevtski režim (od 2. tedna naprej): Po uvedbi zdravljenja je treba dnevni odmerek povečevati, dokler ni dosežen optimalen terapevtski odziv. Pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog je bil povprečni odmerek v kliničnih preskušanjih 2 mg ropinirola enkrat na dan.

Odmerek je mogoče 2. teden povečati na 1 mg ropinirola enkrat na dan. Potem je mogoče odmerek naslednja dva tedna povečevati po 0,5 mg na teden do odmerka 2 mg ropinirola enkrat na dan. Da bi dosegli optimalno izboljšanje, lahko odmerek pri nekaterih bolnikih postopoma povečujete do največ 4 mg ropinirola enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih so odmerek povečevali za 0,5 mg na teden do 3 mg enkrat na dan in potem po 1 mg do največjega priporočenega odmerka 4 mg ropinirola enkrat na dan, kot prikazuje preglednica 2. Pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso raziskani odmerki nad 4 mg enkrat na dan.

Preglednica 2 – Prilagajanje odmerka ropinirola (sindrom nemirnih nog)

Teden	2	3	4	5*	6*	7*
Odmerek (mg)/enkrat na dan	1	1,5	2	2,5	3	4

* Da bi dosegli optimalno izboljšanje pri nekaterih bolnikih.

Po 3 mesecih zdravljenja morate oceniti bolnikov odziv na ropinirol (glejte poglavje 5.1). Takrat morate znova pretehtati predpisani odmerek in potrebo po nadaljevanju zdravljenja. V primeru prekinitve zdravljenja za več kot nekaj dni, ga je treba znova uvesti s prilagajanjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

Za odmerke, ki jih ni mogoče/ni praktično doseči s to jakostjo zdravila, so na voljo druge jakosti.

Splošne informacije za vse terapevtske indikacije

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Ropinirol Actavis ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Starejši

Očistek ropinirola je zmanjšan pri bolnikih, starejših od 65 let. Odmerek morate povečevati postopno in glede na simptomatski odziv.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina med 30 in 50 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je zdravilo Ropinirol Actavis kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za boljše prenašanje v prebavilih vzemite ropinirol skupaj s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri Parkinsonovi bolezni so uporabo ropinirola občasno spremljali zaspanost in nenadno zapadanje v spanje med vsakodnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal in brez opozorilnih znakov (glejte poglavje 4.8). Pri sindromu nemirnih nog je bil ta pojav zelo redek. Kljub temu morate vse bolnike seznaniti s tem pojavom in jim naročiti, da morajo biti med zdravljenjem z ropinirolom previdni pri vožnji in upravljanju s stroji. Bolniki, ki so se jim pojavili zaspanost in/ali zapadanje v spanje, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Poleg tega pride v poštev zmanjšanje odmerka ali končanje zdravljenja.

Bolnike s hujšimi psihotičnimi motnjami smete zdraviti z agonisti dopamina le, če možne koristi odtehtajo tveganja.

Ropinirola ne smete uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (kompulzivne želje po hoji, ki jo izzovejo nevroleptiki) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. takšnega, ki je posledica odpovedi ledvic, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko simptomi sindroma nemirnih nog paradokсно poslabšajo, z zgodnejšim pojavom (augmentacijo) in ponovnim pojavom simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji preobrat). Če se to zgodi, morate zdravljenje znova oceniti in prilagoditi odmerek; v poštev pride tudi prenehanje zdravljenja.

Zaradi tveganja za hipotenzijo morate bolnike s hudimi srčno-žilnimi boleznimi (zlasti s koronarno insuficienco) zdraviti previdno; priporočljivo je preverjanje krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja.

Motnje nadzora impulzov

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnega razvoja motenj nadzora impulzov. Bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti, tudi z zdravilom Ropinirol Actavis, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, kot so patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje denarja ali nakupovanje, prenejedanje in kompulzivno uživanje hrane. Če se razvijejo takšni simptomi, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Ropinirol Actavis vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ropinirol pretežno presnavlja encim CYP1A2 citokroma P450. Farmakokinetična študija (z ropinirol filmsko obloženimi tabletami (s takojšnjim sproščanjem) v odmerku 2 mg trikrat na dan) na bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je pokazala, da je ciprofloksacin pri ropinirolu povečal C_{max} ropinirola za 60% in AUC ropinirola za 84%, s povečanim tveganjem za neželene dogodke. Zato bo pri bolnikih, ki že jemljejo ropinirol, mogoče potrebno njegov odmerek prilagoditi v primeru, ko jim začnemo ali prenehamo dajati zdravila, za katera je znano, da zavirajo CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin.

Farmakokinetična študija o medsebojnem delovanju ropinirola (z ropinirol filmsko obloženimi tabletami (s takojšnjim sproščanjem) v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilina (substratov CYP1A2) ni pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pokazala nikakršnih sprememb v farmakokinetiki nobenega od njiju.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2, zato utegne biti potrebna prilagoditev odmerka, če bolnik med zdravljenjem z ropinirolom začne ali neha kaditi.

Med hormonskim nadomestnim zdravljenjem so opazali večjo koncentracijo ropinirola v plazmi. Pri osebah, ki že dobivajo hormonsko nadomestno zdravljenje, lahko zdravljenje z ropinirolom začnete na običajen način. Če pa se hormonsko nadomestno zdravljenje med terapijo z ropinirolom uvede ali konča, utegne biti potrebna prilagoditev odmerka ropinirola v skladu s kliničnim odzivom.

Med ropinirolom in levodopo ali domperidonom niso opazili farmakokinetičnih interakcij, ki bi zahtevale prilagoditev odmerjanja enega ali drugega zdravila.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola, zato se je treba njihovi sočasni uporabi z ropinirolom izogibati.

Informacij o možni medsebojni interakciji med ropinirolom in alkoholom ni. Tako kot velja za druga centralno delujoča zdravila, je treba bolnikom odsvetovati pitje alkohola med uporabo ropinirola.

Sočasna uporaba ropinirola z antihipertenzivi in antiaritmiki ni raziskana.

V študiji pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so dobivali digoksin, niso ugotovili medsebojnega delovanja, ki bi zahtevalo prilagoditev odmerjanja.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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, je priporočljivo, da ropinirola ne uporabljate med nosečnostjo, razen če možna korist za bolnico odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ropinirol Actavis lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike je treba opozoriti na možnost omotice (vključno z vrtoglavico).

Bolnikom, ki dobivajo ropinirol in se jim pojavijo zaspanost in/ali nenadno zapadanje v spanje, morate naročiti, da ne smejo voziti in opravljati drugih dejavnosti (npr. upravljanja s stroji), pri katerih bi okrnjena zavest njih same ali druge izpostavljala nevarnosti resnih poškodb ali smrti; ta prepoved velja, vse dokler se takšni učinki ne pojavljajo več (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so naštetih po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Uporaba ropinirola pri Parkinsonovi bolezni

Spodaj so navedeni neželeni učinki, zabeleženi med monoterapijo ali dodatno terapijo z ropinirolom v odmerkih do 24 mg/dan pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo z incidenco večjo kot pri placebo, ter neželeni učinki iz obdobja po začetku trženja.

Preglednica 3 – Neželeni učinki pri Parkinsonovi bolezni

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Neznana	preobčutljivostne reakcije (vključno z urtikarijo, angioedemom, izpuščajem, srbenjem)
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti	halucinacije Dodatna terapija: zmedenost
Občasni	duševne reakcije (razen halucinacij) vključno z delirijem, blodnjami, paranojo
Neznana	patološko hazardiranje, hiperseksualnost in večji libido (glejte poglavje 4.4)*
<i>Bolezni živčevja</i>	

Zelo pogosti	zaspanost Monoterapija: sinkopa Dodatna terapija: diskinezija
Pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico)
Občasni	nenadno zapadanje v spanje, izrazita zaspanost čez dan. Ropinirol lahko povzroči zaspanost in je bil (občasno) povezan z izrazito utrujenostjo čez dan ter epizodami nenadnega zapadanja v spanje.
<i>Žilne bolezni</i>	
Občasni	posturalna hipotenzija, hipotenzija, ki so redko hude
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti	navzea
Pogosti	zgaga Monoterapija: bolečine v trebuhu, bruhanje
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Neznana	jetrne reakcije, zlasti povišanje jetrnih encimov
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti	Monoterapija: edemi nog

**Motnje nadzora impulzov*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti, tudi z zdravilom Ropinirol Actavis, se lahko pojavijo patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje denarja ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno uživanje hrane (glejte poglavje 4.4 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Uporaba ropinirola pri sindromu nemirnih nog

V kliničnih preskušanjih pri sindromu nemirnih nog je bil najpogostejši neželeni učinek navzea (pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili po navadi blagi do zmerni in so se pojavili na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. Le malo bolnikov se je zaradi neželenih učinkov umaknilo iz kliničnih študij. Preglednica 4 prikazuje neželene učinke, ki so bili med 12-tedenskimi kliničnimi preskušnji pri ropinirolu zabeleženi s pogostnostjo, $\geq 1,0$ % večjo kot pri placebo, in občasno opisane neželene učinke, za katere je znano, da so povezani z ropinirolom.

Preglednica 4 – Neželeni učinki, opisani med 12-tedenskimi kliničnimi preskušnji pri sindromu nemirnih nog (ropinirol n = 309, placebo n = 307).

<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti	živčnost
Občasni	zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti	sinkopa, zaspanost, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>	
Občasni	posturalna hipotenzija, hipotenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti	bruhanje, navzea
Pogosti	bolečine v trebuhu
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti	utrujenost

Med odprtimi dolgoročnimi študijami so občasno poročali o halucinacijah.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko simptomi sindroma nemirnih nog paradokсно poslabšajo, z zgodnejšim pojavom (augmentacijo) in ponovnim pojavom simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji preobrat).

Obvladovanje neželenih učinkov

Če se pojavijo pomembni neželeni učinki, pride v poštev zmanjšanje odmerka. Če neželeni učinek izzveni, je mogoče poskusiti s postopnim ponovnim povečanjem odmerka. Če je treba, lahko uporabite tista zdravila proti navzei, ki niso centralno delujoči antagonisti dopamina, kakršen je domperidon.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Predvidoma bodo simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome je mogoče ublažiti z ustreznim zdravljenjem z antagonisti dopamina, npr. nevroleptiki ali metoklopramidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: agonisti dopamina. Oznaka ATC: N04BC04.

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

Parkinsonova bolezen

Za Parkinsonovo bolezen je značilno izrazito pomanjkanje dopamina v nigralnem striatnem sistemu. Ropinirol ublaži to pomanjkanje s stimulacijo striatnih dopaminskih receptorjev. Ropinirol deluje v hipotalamusu in hipofizi ter zavira izločanje prolaktina.

Sindrom nemirnih nog

Zdravilo Ropinirol Actavis je namenjeno le za uporabo pri bolnikih z zmernim do hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog. Bolniki z zmernim do hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog praviloma trpijo zaradi nespečnosti in hudega nelagodja v udih.

V štirih 12-tedenskih študijah učinkovitosti so bolnike s sindromom nemirnih nog randomizirali na ropinirol ali placebo. Stanje, merjeno z lestvico IRLS, so po 12 tednih primerjali z izhodiščnim. Povprečni odmerek ropinirola za zmerne do hude bolnike je bil 2,0 mg/dan. V kombinirani analizi štirih 12-tedenskih študij zmerne do hudega sindrom nemirnih nog je bila korigirana razlika za spremembo celotnega seštevka IRLS od izhodišča do 12. tedna (prenos zadnjega opažanja [LOCF – last observation carried forward], populacija z-namenom-zdravljenja) –4,0 točke (95 % interval zaupanja (IZ) –5,6, –2,4, $p < 0,0001$; povprečni seštevki IRLS z LOCF izhodiščno in 12. teden: ropinirol 28,4 in 13,5, placebo 28,2 in 17,4).

12-tedenska s placebom kontrolirana polisomnografska študija bolnikov s sindromom nemirnih nog je analizirala učinek zdravljenja z ropinirolom na periodično gibanje nog med spanjem. Od izhodišča do 12. tedna so ugotovili statistično značilno razliko v periodičnem gibanju nog med spanjem med ropinirolom in placebom.

Čeprav ni na voljo dovolj podatkov za ustrezen dokaz dolgoročne učinkovitosti ropinirola pri sindromu nemirnih nog (glejte poglavje 4.2), je 36-tedenska študija pri bolnikih, ki so nadaljevali uporabo ropinirola, pokazala značilno manjši delež recidivov kot pri bolnikih, randomiziranih na placebo (33 % med prvimi, 58 % med drugimi, $p = 0,0156$).

Kombinirana analiza podatkov štirih 12-tedenskih, s placebom kontroliranih študij zmerne do hudega sindroma nemirnih nog je pokazala značilno izboljšanje parametrov lestvice *Medical Outcome Study Sleep Scale* (rezultati v razponu od 0 do 100, razen količine spanja) med uporabo ropinirola kot med uporabo placeba. Korigirane razlike med ropinirolom in placebom so bile: motnje spanja ($-15,2$, 95 % IZ $-19,37$, $-10,94$, $p < 0,0001$), količina spanja (0,7 ur, 95 % IZ 0,49, 0,94), $p < 0,0001$), ustreznost spanja (18,6, 95 % IZ 13,77, 23,45, $p < 0,0001$) in zaspanost čez dan ($-7,5$, 95 % IZ $-10,86$, $-4,23$, $p < 0,0001$).

Preobratnega pojava po prenehanju zdravljenja z ropinirolom (preobrat ob koncu zdravljenja) ni mogoče izključiti. Čeprav so bili povprečni celotni seštevki po IRLS od 7 do 10 dni po prenehanju terapije višji med bolniki, ki so dobivali ropinirol, kot med tistimi, ki so dobivali placebo, izrazitost simptomov pri bolnikih, ki so dobivali ropinirol, po prenehanju terapije v kliničnih preskušanjih ni presejala izhodiščne ocene.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov bele rase.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je okrog 50 % (do 36 do 57 %), C_{\max} pa je v povprečju dosežen 1,5 ure po odmerku. Ob uporabi s hrano se čas do C_{\max} podaljša za okoli 2,6 ure, največja koncentracija v plazmi se zmanjša za 25 %, ni pa vpliva na biološko uporabno količino. Biološka uporabnost ropinirola se med posamezniki močno razlikuje.

Porazdelitev

Vezava ropinirola na beljakovine v plazmi ni velika (od 10 do 40 %) in ne vpliva na porazdelitev, ki je zelo obsežna (volumen porazdelitve reda 7 l/kg).

Presnova

Ropinirol se v glavnem presnovi z izoobliko CYP1A2 citokroma P450. Nobeden od številnih presnovkov ni vpleten v delovanje zdravila. Glavni presnovek je bil v živalskih modelih raziskovanja dopaminergične funkcije 100-krat šibkejši od ropinirola.

Glede na podatke *in vitro* ima ropinirol v majhnih terapevtskih odmerkih majhen potencial za zavrtje citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi ropinirol v majhnih terapevtskih odmerkih vplival na farmakokinetiko drugih zdravil prek citokroma P450.

Izločanje

Nespremenjeni ropinirol in presnovki se v glavnem izločijo skozi ledvice. Povprečni eliminacijski razpolovni čas ropinirola je 6 (od 3 do 10) ur.

Linearnost

Farmakokinetika ropinirola je v terapevtskem razponu med 0,25 in 4 mg v celoti gledano linearna (C_{\max} in AUC) tako po posamičnem odmerku kot po večkratnem odmerjanju.

Populacijske značilnosti

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je lahko sistemski očistek ropinirola za okrog 30 % manjši.

Pediatrična populacija

Omejeni farmakokinetični podatki pridobljeni pri mladostnikih (12 – 17 let, $n = 9$) kažejo, da je sistemska izpostavljenost po enkratnih odmerkih 0,125 mg in 0,25 mg podobna kot pri odraslih osebah (glejte tudi poglavje 4.2, odstavek »Otroci in mladostniki«).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina med 30 in 50 ml/min) niso ugotovili sprememb v farmakokinetiki ropinirola. Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija: Toksikološke značilnosti določa predvsem farmakološko delovanje zdravila: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in srčne frekvenca, ptoza in slinjenje. Zgolj pri albinih podganah so med dolgotrajno študijo velikih odmerkov (50 mg/kg) opazali degeneracijo mrežnice, verjetno povezano z večjo izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost: V običajni skupini testov *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov.

Kancerogenost: Dveletni študiji pri miših in podganah v odmerkih do 50 mg/kg nista pokazali kancerogenega učinka pri miših. Pri podganah sta bili edini z zdravilom povezani spremembi hiperplazija Leydigovih celic in adenom mod zaradi hiperprolaktinemičnega učinka ropinirola. Ti spremembi veljata za pojav, specifičen za živalsko vrsto, in ne pomenita nevarnosti med klinično uporabo ropinirola.

Reprodukтивna toksičnost: Uporaba ropinirola pri brejih podganah v odmerkih, toksičnih za samice matere, je povzročila zmanjšanje telesne mase plodov pri 60 mg/kg (približno 15-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku), večjo umrljivost plodov pri 90 mg/kg (približno 25-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku) in malformacije prstov pri 150 mg/kg (približno 40-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku). Pri podganah ni bilo teratogenih učinkov pri 120 mg/kg (približno 30-kratna AUC pri največjem odmerku pri človeku) in nobenih znakov učinkov na razvoj pri kuncih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid E 171
makrogol 3350
smukec

Ropinirol Actavis 0,5 mg vsebuje poleg tega še: rumeni železov oksid (E172)

Ropinirol Actavis 1 mg vsebuje poleg tega še: rumeni železov oksid (E172), modro FCF (E133), črni železov oksid (E172)

Ropinirol Actavis 2 mg vsebuje poleg tega še: rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)

Ropinirol Actavis 3 mg vsebuje poleg tega še: karmin (E120), indigotin (E132)

Ropinirol Actavis 4 mg vsebuje poleg tega še: rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)

Ropinirol Actavis 5 mg vsebuje poleg tega še: indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz PVC/Aclar/aluminija: 2 leti.

Aluminijsko/aluminijski pretisni omoti: 2 leti.

Vsebniki za tablete: 2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti: Pretisni omoti iz PVC/Aclar/aluminija; aluminijsko/aluminijski pretisni omoti.
Vsebniki za tablete: Vsebnik iz HDPE z navojno zaporko, varno za otroke, izdelano iz HDPE in PP z aluminijsko folijo.

Velikosti pakiranj:

0,25 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 2, 12, 20, 21, 30, 50, 60, 84, 100, 126 in 210 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

0,5 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 20, 21, 28, 30, 50, 60, 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

1 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 20, 21, 28, 30, 50, 60, 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

2 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 20, 21, 28, 30, 50, 60, 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

3 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 20, 21, 30, 50, 60, 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

4 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 20, 21, 30, 50, 60, 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

5 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot: 20, 21, 30, 50, 60, 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Vsebnik za tablete: 84 in 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

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

5363-I-168/14 0,25 mg
5363-I-169/14 0,50 mg
5363-I-170/14 1 mg
5363-I-171/14 2 mg
5363-I-172/14 3 mg
5363-I-173/14 4 mg
5363-I-174/14 5 mg

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 02.10.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 17.03.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.10.2013