

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

REQUIP 0,25 mg filmsko obložene tablete

REQUIP 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

REQUIP 0,25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg ropinirola v obliki ropinirolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 45,3 mg laktoze.

REQUIP 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg ropinirola v obliki ropinirolijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 44,9 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

REQUIP 0,25 mg so bele peterokotne filmsko obložene tablete, ki so na eni strani označene s "SB" na drugi pa s "4890".

REQUIP 1 mg so zelene peterokotne filmsko obložene tablete, ki so na eni strani označene s "SB" na drugi pa s "4892".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni:

- Ropinirol je učinkovit v zgodnjem obdobju bolezni za bolnike, ki potrebujejo dopaminergično zdravljenje.
- V primerjalni študiji je bil ropinirol boljši od bromokriptina. Če so obe zdravili dajali bolnikom sočasno s selegilinom, med njima ni bilo razlike.
- Ropinirol zamakne začetek zdravljenja z L-dopo, kar pa odloži tudi nastop diskinezij.
- Ropinirol kot dodatno zdravilo k zdravljenju z L-dopo poveča učinkovitost L-dope. Med drugim pomaga tudi obvladovati nepredvidljiva pešanja delovanja L-dope ter učinkov, ki se pojavljajo ob koncu delovanja njenega odmerka in so tudi sicer značilni za kronično zdravljenje z njo. Ropinirol tudi omogoča zmanjšanje dnevnih odmerkov L-dope.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočljivo je individualno prilagajanje odmerkov glede na njihovo učinkovitost in prenosljivost. Če bolniki ob jemanju določenega odmerka postanejo tako dremavi, da jih moti pri normalnem življenju, ga je treba zmanjšati. Izkazalo se je, da je pri drugih škodljivih učinkih koristno zmanjšanje odmerkov, čemur pozneje sledi postopno povečevanje.

Ropinirol je treba jemati trikrat dnevno, najbolje med obroki, da bi izboljšali njegovo prenašanje v prebavilih.

Začetek zdravljenja

Začetni odmerek naj bi znašal 0,25 mg trikrat dnevno. Napotke za predpisani način odmerjanja v prvih štirih tednih prikazuje spodnja razpredelnica:

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

Predpisani način zdravljenja

Po začetnem uvajanju lahko odmerke vsak teden povečamo za 0,5 do 1 mg trikrat dnevno (t. j. skupno 1,5 do 3 mg dnevno).

Terapevtski odziv se lahko pokaže pri odmerjanju od 3 mg do 9 mg na dan. Če z začetnim povečevanjem odmerka (kot je navedeno zgoraj) ne dosežemo zadovoljivega obvladovanja ali vzdrževanja simptomov, je treba odmerke ropinirola povečati (do največ 24 mg dnevno), dokler ne dosežemo sprejemljivega terapevtskega odziva. [Povprečni odmerek ropinirola, ki je na koncu petletne, dvojno slepe študije zagotavljal terapevtsko korist, je znašal 16,5 mg/dan]. Študije z odmerki, višjimi od 24 mg na dan niso bile izvedene.

Če se ropinirol uporablja kot dodatek k zdravljenju z levodopo, se lahko skladno s kliničnim odzivom odmerke levodope postopno zmanjša. Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih, ki so sočasno jemali ropinirol in levodopo, odmerke slednje postopno zmanjšali za približno 20 %. Pri bolnikih z napredovano Parkinsonovo boleznijo, ki prejemajo ropinirol v kombinaciji z levodopo, se lahko v začetku zdravljenja z ropinirolom pojavi diskinezija. Klinične študije so pokazale, da lahko znižanje odmerka levodope zmanjša pojav diskinezij (glejte poglavje 4.8).

Kadar z drugega dopaminskega agonista preidemo na zdravljenje z ropinirolom, je treba pred njegovo uvedbo upoštevati izdelovalčeva navodila o prenehanju jemanja predhodnega zdravila.

Tako kot pri drugih dopaminskih agonistih je treba tudi zdravljenje z ropinirolom prekiniti postopoma, tako da število dnevnih odmerkov zmanjšujemo en teden (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki imajo blago do zmerno ledvično motnjo (očistek kreatinina 30 do 50 ml/min oz. 0,5 do 0,83 ml/s), niso opazili nikakršnih sprememb v izločanju ropinirola, kar kaže, da tej populaciji ni potrebno prilagajati odmerkov.

Raziskave uporabe ropinirola pri bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju (bolniki, ki so že na hemodializi) so pokazale, da je potrebno prilagajanje odmerka pri teh bolnikih kot sledi: začetni odmerek ropinirola naj bi znašal 0,25 mg trikrat na dan. Nadaljnje povečevanje odmerka naj bo prilagojeno glede na prenašanje in učinkovitost zdravila. Za bolnike, ki so redno na hemodializi, je priporočeni maksimalni dnevni odmerek 18 mg/dan. Dodatni odmerki po hemodializi niso potrebni (glejte poglavje 5.2).

Uporabe ropinirola pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) in brez redne hemodialize niso proučevali.

Okvara jeter

Uporabe ropinirola pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso proučevali. Dajanja ropinirola takšnim bolnikom ne priporočamo.

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Requip pri bolnikih mlajših od 18 let ni bila dokazana, zato uporaba ropinirola pri tej starostni skupini ni priporočljiva.

Starostniki

Čeprav se pri bolnikih, starih 65 let ali več, izločanje ropinirola upočasni (za približno 15 %), prilagoditev odmerka ni potrebna. Odmerek ropinirola pa je treba individualno titrirati, z natančnim spremljanjem prenašanja glede na optimalni klinični odgovor.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost na ropinirol in pomožne snovi zdravila.

Nosečnost in dojenje.

Huda ledvična okvara (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) brez redne hemodialize.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi načina farmakološkega delovanja ropinirola je treba bolnike s hudo srčnožilno boleznijo obravnavati previdno.

Psihiatrične ali psihotične motnje

Bolnike s hujšimi psihozami ali hujšimi psihozami v preteklosti smemo z dopaminskimi agonisti zdraviti le, kadar morebitne koristi za bolnika odtehtajo z njim povezana tveganja (glejte tudi poglavje 4.5).

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 REQUIP, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim trošenjem denarja ali nakupovanjem, prenašanjem in kompulzivnim uživanjem hrane (glejte poglavje 4.8). Če se razvijejo takšni simptomi, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila.

Manija

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnega razvoja manije. Bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom REQUIP-Modutab, pojavijo simptomi manije skupaj s simptomi motenj nadzora impulzov ali brez pojava teh simptomov. Če se razvijejo takšni simptomi, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila.

Nevroleptični maligni sindrom

Ob nenadni ukinitvi zdravljenja z dopaminom so poročali o simptomih, ki nakazujejo na nevroleptični maligni sindrom. Priporočljivo je, da zdravljenje opuščate postopoma (glejte poglavje 4.2).

Sindrom odtegnitve agonistov dopamina (DAWS, *dopamine agonist withdrawal syndrome*)

Pri uporabi agonistov dopamina, vključno z ropinirolom, so poročali o DAWS (glejte poglavje 4.8). Prekinitev zdravljenja z ropinirolom je treba pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo izvesti postopoma (glejte poglavje 4.2). Omejeni podatki kažejo na to, da so bolniki z motnjami nadzora impulzov in tisti, ki prejemajo velike dnevne odmerke in/ali velike skupne odmerke agonistov dopamina, izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj DAWS. Odtegnitveni simptomi lahko vključujejo apatijo, anksioznost, depresijo, utrujenost, potenje in bolečine in se ne odzivajo na levodopo. Pred postopnim zmanjšanjem odmerka in ukinitvijo ropinirola je treba bolnike obvestiti o možnih odtegnitvenih simptomih. Pri zmanjšanju odmerka in ukinitvi zdravila je treba bolnike natančno spremljati. V primeru hudih in/ali vztrajajočih odtegnitvenih simptomov je treba razmisliti o začasni ponovni uvedbi ropinirola v najnižjem učinkovitem odmerku.

Halucinacije

Halucinacije so znani neželeni učinek zdravljenja z dopaminskimi agonisti in levodopo. Bolnike je treba seznaniti, da se lahko pojavijo halucinacije.

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje tudi laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Ena tableta zdravila REQUIP (0,25 mg in 1 mg) vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči dopaminski antagonisti, kot sta sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola, zato se je sočasni uporabi teh zdravil z njim bolje izogibati.

Med ropinirolom in L-dopo ali domperidonom niso opazili nobenih farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagajanje odmerkov kateregakoli od obeh zdravil. Prav tako niso opazili interakcij med ropinirolom in drugimi zdravili, ki jih navadno uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

V študiji bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, ki so sočasno dobivali digoksin, niso opazili interakcij, ki bi terjale prilagoditev odmerka.

Ropinirol pretežno presnavlja encim CYP1A2 citokroma P450. Farmakokinetična študija na bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je pokazala, da je ciprofloksacin pri ropinirolu povečal C_{max} in AUC. 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 in teofilina (substratov CYP1A2) ni pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo pokazala nikakršnih sprememb v farmakokinetiki nobenega od njiju. Zato pri sočasnem dajanju ropinirola z drugimi substrati CYP1A2 ni pričakovati sprememb v njegovi farmakokinetiki.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki estrogenov, so opazili povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Bolnikom, ki se zdravijo z nadomeščanjem hormonov (HRT = hormone replacement therapy), lahko zdravljenje z ropinirolom uvedemo na običajen način. Če pa s HRT začnemo ali prenehamo med že potekajočim zdravljenjem z ropinirolom, je treba nekaterim njegove odmerke prilagoditi.

O možnosti interakcije med ropinirolom in alkoholom nimamo nobenih podatkov. Podobno kot pri drugih centralno delujočih zdravilih je treba bolnike vendarle posvariti, naj med jemanjem ropinirola ne pijejo alkohola.

4.6 Uporaba med nosečnostjo in dojenjem

Nosečnost

Nosečnice ropinirola ne smejo jemati, razen če možne koristi za bolnico prevladajo nad katerim koli možnim tveganjem za plod (glejte poglavje 5.3). Koncentracije ropinirola lahko postopoma narastejo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.2).

Dojenje

Dokazano je, da se sorodne snovi ropinirola v majhnih količinah prenesejo v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se ropinirol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Doječe matere ne bi smele jemati ropinirola, saj lahko zavre izločanje mleka.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih ropinirola na plodnost pri človeku. V študijah plodnosti samic pri podganah so bili opaženi učinki na implantacijo, učinkov na moško plodnost pa niso opazili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

O učinkovanju ropinirola na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev nimamo podatkov. Vendar je treba bolnike opozoriti o možnosti, da jih na začetku zdravljenja lahko spremlja dremavost ali omotičnost (vključno z vrtoglavico).

Bolnike je treba seznaniti s podatkom, da je v zelo redkih primerih možen nenadni pojav halucinacij, spanca brez predhodnih znakov, oziroma močna dremavost v dnevnem času (glejte poglavje 4.8). Moramo jih tudi posvariti, da bi tak pojav lahko ogrozil njihovo in tudi varnost drugih, če se jim pripeti medtem, ko vozijo ali upravljajo s stroji. Če se pri bolnikih pojavijo halucinacije, znatna zaspanost v dnevnem času ali nenadne epizode spanja med opravljanjem različnih dejavnosti, ki terjajo aktivno sodelovanje, je treba bolnikom prepovedati vožnjo avtomobilov in opravljanje drugih, potencialno nevarnih opravil.

4.8 Neželene učinki

Neželene reakcije zdravila, o katerih so poročali, so v nadaljevanju navedene glede na organski sistem in pogostnost. Neželene reakcije zdravila, o katerih so poročali le med kliničnimi študijami z ropinirolom kot samostojnim zdravilom ali ropinirolom kot dodatnim zdravilom so, kjer je to potrebno, navedene posebej.

Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Pogoste in občasne neželene reakcije zdravila so bile v glavnem ugotovljene na podlagi združenih podatkov o varnosti, ki so bili pridobljeni med kliničnimi študijami, navedene pa so tiste, katerih pojavnost je bila večja od pojavnosti pri placebo. Redke in zelo redke neželene reakcije so bile v glavnem določene na podlagi podatkov spremljanja zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet in se bolj nanašajo na odstotek podanih poročil kot pa na pravo pogostnost.

V razvrstitvah pogostnosti so neželene reakcije zdravila navedene glede na resnost (padajoča razvrstitev).

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (vključno z urtikarijo, angioedemom, izpuščajem, srbenjem).

Psihiatrične motnje

Občasni: psihotične reakcije (razen halucinacij), vključno z delirijem, blodnjami in paranojo,

Neznana pogostnost: agresivnost*, dopaminski disregulacijski sindrom, manija (glejte poglavje 4.4), motnje nadzora impulzov** (glejte poglavje 4.4).

*Agresivnost je bila povezana tako s psihotičnimi reakcijami, kot tudi s kompulzivnimi simptomi.

**Motnje nadzora impulzov: patološka obsedenost z igrami na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje

se lahko pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z agonisti dopamina, vključno z zdravilom REQUIP (glejte poglavje 4.4).

Uporaba v študijah (kot samostojno zdravilo)

Pogosti: halucinacije,

Uporaba v študijah (kot dodatno zdravilo)

Pogosti: zmedenost, halucinacije

Občasni: povečan libido

Bolezni živčevja

Občasni: nenaden nastop spanja, prekomerna somnolenca podnevi

Uporaba ropinirola je bila povezana s somnolenco, občasno tudi s prekomerno somnolenco podnevi in z epizodami nenadnega nastopa spanja.

Uporaba v študijah (kot samostojno zdravilo)

Zelo pogosti: somnolenca, sinkopa

Pogosti: omočica (vključno z vrtoglavico)

Uporaba v študijah (kot dodatno zdravilo)

Zelo pogosti: diskinezija

Pri bolnikih z napredovano Parkinsonovo boleznijo se lahko v začetku zdravljenja z ropinirolom pojavi diskinezija. Klinične študije so pokazale, da lahko znižanje odmerka L-dope zmanjša pojav diskinezij (glejte poglavje 4.2).

Žilne bolezni

Občasni: ortostatska hipotenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kolcanje

Bolezni prebavil

Uporaba v študijah (kot samostojno zdravilo)

Zelo pogosti: navzea

Pogosti: bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija

Uporaba v študijah (kot dodatno zdravilo)

Zelo pogosti: navzea

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana pogostnost: spontana erekcija penisa

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Uporaba v študijah (kot samostojno zdravilo)

Pogosti: edem nog

Neznana pogostnost: sindrom odtegnitve agonistov dopamina (ki vključuje apatijo, anksioznost, depresijo, utrujenost, potenje in bolečine)

Sindrom odtegnitve agonistov dopamina

Ob postopnem prenehanju ali prekinitvi jemanja agonistov dopamina, vključno z ropinirolom, se lahko pojavijo nemotorični neželeni učinki (glejte poglavje 4.4).

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 nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične raziskave ne navajajo nobenega primera, da bi bolnik namenoma zaužil prevelik odmerek ropinirola. Domnevajo, da bi bili simptomi zaužitja prevelikega odmerka ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome lahko ublažimo z ustreznim zdravljenjem z dopaminskimi antagonisti, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC04

Mehanizem delovanja

Ropinirol je močan, neergolinski dopaminski agonist.

Za Parkinsonovo bolezen je značilno opazno pomanjkanje dopamina v nigrostriatnem sistemu. Ropinirol to pomanjkanje ublaži tako, da spodbuja striatne dopaminske receptorje.

Ropinirol deluje v hipotalamusu in hipofizi ter zavira izločanje prolaktina.

V petletni dvojno slepi študiji so primerjali ropinirol in L-dopo v zdravljenju zgodnjega stadija Parkinsonove bolezni pri 268 bolnikih. Pojavnost diskinezij pri bolnikih, ki so dobivali ropinirol (bodisi samega bodisi dopolnilno, po zaužitju dodatne L-dope) je bila bistveno manjša kot pri bolnikih, ki so dobivali L-dopo (z dopolnilnim naknadnim dajanjem L-dope ali brez nje). Bolniki, ki so jih na slepo izbrali za ropinirol, so imeli diskinezije štirikrat manj pogosto kot oni na L-dopi (razmerje obetov 3,8 : 95 % IZ [2,1; 6,9]; $p < 0,0001$). Pogostnost diskinezije je bila pri ropinirolu 20-odstotna, pri bolnikih, ki so dobivali L-dopo, pa 46-odstotna. Med slepo izbranimi bolniki na ropinirolu, ki so do konca sodelovali v študiji in niso potrebovali naknadnega dodajanja L-dope, je bila možnost pojava diskinezije petnajstkrat manjša kakor pri tistih na L-dopi (razmerje obetov 15,2: 95 % IZ [6,2; 36,9]; $p < 0,0001$), medtem ko pogostnost diskinezije ob ropinirolu znaša 5 %, ob L-dopi pa 36 %.

Pri bolnikih, ki so pet let sodelovali do konca študije, ni bilo signifikantne razlike v učinkovitosti med ropinirolom in L-dopo; razlika v oceni vsakdanjih aktivnosti (ADL) med začetkom in koncem študije je znašala 1,5 (95 % IZ [-0,1; 3,2]; $p = 0,08$). Kar 34 % bolnikov, ki so pet let jemali ropinirol, je tudi

ob koncu študije ostalo pri tej monoterapiji. Na koncu študije je znašal povprečni odmerek ropinirola za vse bolnike 16,5 mg, pri do konca ostalih na monoterapiji pa 15,0 mg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50-odstotna (36-57 %). Absorpcija ropinirola filmsko obloženih tablet (s takojšnjim sproščanjem) po peroralnem vnosu je hitra, maksimalne koncentracije pa doseže v srednjem času 1,5 ure po zaužitju odmerka. Hrana z visoko vsebnostjo maščob zmanjša absorpcijo ropinirola, kar se kaže v podaljšanju srednjega časa za doseg maksimalne koncentracije (T_{max}) na 2,6 ure in padcu maksimalne koncentracije (C_{max}) za povprečno 25 %.

Porazdelitev

Obseg vezave zdravila na plazemske proteine je majhen (od 10 do 40 %). Ropinirol v skladu s svojo visoko lipofilnostjo dosega tudi velik volumen distribucije (približno 7 l/kg).

Presnova

Ropinirol se primarno izloča s presnavljanjem z encimi citokrom P450, CYP1A2 in njegovi presnovki se pretežno izločajo s sečem. V živalskih modelih dopaminergičnega delovanja je bil glavni presnovek vsaj stokrat šibkejši od ropinirola.

Izločanje

Ropinirol se iz sistemskega obtoka izloča s povprečno razpolovno dobo okoli 6 ur. Povečanje sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC) zdravilu pa je sorazmerno s povečanjem odmerka v okviru razpona terapevtskih odmerkov. Pri očitku po peroralnem vnosu ropinirola niso opazili razlike, ne glede na to, ali so ga opazovali po zaužitju samo enega odmerka ali po večkratnih ponavljajočih se zaužitjih. Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili široko variabilnost med posameznimi bolniki.

Okvara ledvic

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

Pri bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so že na hemodializi, je peroralni očistek ropinirola zmanjšan za približno 30 %. Peroralni očistek metabolitov SKF-104557 in SKF-89124 je prav tako zmanjšan za približno 80 % in 60 % glede na vsakega. Zato je pri teh bolnikih s Parkinsonovo boleznijo priporočeni maksimalni odmerek omejen na 18 mg/dan (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Fiziološke spremembe v nosečnosti (vključno z zmanjšano aktivnostjo CYP1A2) predvidoma postopoma vodijo v povečanje sistemske izpostavljenosti matere ropinirolu (glejte tudi poglavje 4.6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost: Pri odmerkih od 15 do 50 mg/kg so laboratorijske živali ropinirol dobro prenašale. Toksikološki profil v glavnem definira farmakološko delovanje zdravila (spremembe obnašanja, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in upočasnitev srčnega utripa, povešanje očesnih vek (ptoza) in slinjenje).

Genotoksičnost: V številnih *in vitro* ter *in vivo* preizkušanjih niso opazili nobene genotoksičnosti.

Toksikološki vpliv na razmnoževanje: V študijah plodnosti na samicah podganah so bili opaženi učinki na implantacijo zaradi zaviralnega delovanja ropinirola na prolaktin. Pri ljudeh prolaktin nima bistvenega pomena za implanatacijo.

Dajanje ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili za samice toksični, je z odmerkom 60 mg/kg/dan (povprečen AUC pri podganah približno 2-kratnik najvišjega AUC pri najvišjem priporočenem humanem odmerku - MRHD) povzročilo zmanjšanje telesne mase fetusov, z odmerkom

90 mg/kg/dan (približno 3-kratnik najvišjega AUC pri MRHD) povečano smrtnost zarodkov, z odmerkom 150 mg/kg/dan (približno 5-kratnik najvišjega AUC pri MRHD) pa malformacije prstov. Odmerki 120 mg/kg/dan (približno 4-kratnik najvišjega AUC pri MRHD) pri podganah niso povzročali teratogenih učinkov, pri kuncih pa z posamičnem odmerkom 20 mg/kg (9,5-kratnik povprečne humane C_{max} pri MRHD) niso opazili nobenih učinkov na organogenezo. Dajanje ropinirola v odmerku 10 mg/kg (4,8-kratnik povprečne humane C_{max} pri MRHD) v kombinaciji s peroralno levodopo, je pri kuncih povzročilo večjo incidenco in resnost malformacije prstov, kot pri monoterapiji z levodopo.

Karcinogenost: Na miših in podganah so izvajali dveletne študije, v katerih so jim dajali odmerke do 50 mg/kg. Študija na miših ni pokazala nobenih karcinogenih učinkov. Pri podganah so kot posledico jemanja zdravila opazili hiperplazije oziroma adenome Leydigovih celic na testisih zaradi hipoprolaktinemičnega učinka ropinirola. Ocenili so, da je pojav teh lezij specifičen le za to vrsto živali in da ne pomeni tveganja za klinično uporabo ropinirola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedra tablet:

- laktoza monohidrat,
- mikrokristalna celuloza (E460),
- premrežen natrijev karmelozat,
- magnezijev stearat (E572)

Tablete obeh jakosti ropinirola se med seboj ločijo po barvi. Zato so sestavine filmskih oblog za tablete različne. Obe filmski oblogi vsebujeta naslednji sestavini: makrogol 400 in hipromeloza (E464), medtem ko razlike prikazuje spodnja razpredelnica:

Barva tablete	Jakost tablet	
	0,25	1,0
Titanov dioksid (E171)	✓	✓
Rumeni železov oksid (E172)		✓
Indigotin (E132)		✓
Polisorbat 80 (E433)	✓	

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo!

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

REQUIP 0,25 mg ali 1 mg filmsko obložene tablete:
PVC/PE/PVdC-Al/papir za otroke varni pretisni omoti.

Škatla z 1x21 tabletami po 0,25 mg ali 1 mg v za otroke varnem pretisnem omotu.

Škatla z 10x21 tabletami po 0,25 mg v za otroke varnih pretisnih oмотih.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01344/001-002, H/02/01344/004

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 10. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 06. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.06.2023