

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nypero 0,25 mg filmsko obložene tablete
Nypero 0,5 mg filmsko obložene tablete
Nypero 1 mg filmsko obložene tablete
Nypero 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Nypero 0,25 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 0,285 mg ropinirolijevega klorida, kar ustreza 0,25 mg ropinirola.
Nypero 0,5 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 0,57 mg ropinirolijevega klorida, kar ustreza 0,5 mg ropinirola.
Nypero 1 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 1,14 mg ropinirolijevega klorida, kar ustreza 1 mg ropinirola.
Nypero 2 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 2,28 mg ropinirolijevega klorida, kar ustreza 2 mg ropinirola.

Pomožne snovi:

Nypero 0,25 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 33,215 mg laktoze monohidrata.
Nypero 0,5 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 66,43 mg laktoze monohidrata.
Nypero 1 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 132,86 mg laktoze monohidrata.
Nypero 2 mg filmsko obložene tablete:
1 filmsko obložena tableta vsebuje 131,72 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Nypero 0,25 mg: bela do skoraj bela, peterokotna, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »J« na eni in »0,25« na drugi strani.

Nypero 0,5 mg: rumena, peterokotna, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »J« na eni in »0,5« na drugi strani.

Nypero 1 mg: zelena, peterkotna, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjnim napisom »J« na eni in »1« na drugi strani.

Nypero 2 mg: rožnata, peterkotna, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjnim napisom »J« na eni in »2« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni pri naslednjih pogojih:

- za začetno zdravljenje v obliki monoterapije, da bi zamaknili zdravljenje z levodopo.
- v kombinaciji z levodopo med potekom bolezni, če se učinek zdravljenja z levodopo manjša ali postane nezanesljiv in se pojavijo nihanja terapevtskega učinka (nihanja tipa »izzvenevanje učinka« ali »vklop-izklop«).

Simptomatsko zdravljenje zmernega do hudega sindroma nemirnih nog (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporoča se individualna titracija odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila.

Parkinsonova bolezen

Ropinirol je treba jemati trikrat na dan, najbolje pri obrokih (s hrano), da se preprečijo gastrointestinalni simptomi.

Začetek zdravljenja

V prvem tednu naj bo začetni odmerek 0,25 mg ropinirola trikrat na dan. Odmerek se nato lahko povečuje v korakih po 0,25 mg, skladno z naslednjo shemo:

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

Režim zdravljenja

Po začetni titraciji odmerka lahko odmerek ropinirola vsak teden povečamo za 0,5 mg do 1 mg (1,5 do 3 mg/dan).

Odziv na zdravljenje je mogoče pričakovati pri skupnem dnevnem odmerku od 3 do 9 mg ropinirola. Če se s tem ne doseže zadostno obvladovanje ali vzdrževanje nadzora nad simptomi, se sme odmerek ropinirola povečevati do največ 24 mg/dan.

Odmerkov, večjih od 24 mg/dan, v kliničnih študijah niso raziskovali.

Če se zdravljenje prekine za en dan ali več, je treba pretehtati možnost ponovnega uvajanja zdravljenja s titriranjem odmerka (glejte zgoraj).

Če se ropinirol uporablja kot dodatno zdravljenje ob levodopi, se lahko odmerek levodope postopno zmanjša na približno 20 %.

Pri prehodu z drugega dopaminskega agonista na ropinirol je treba pred začetkom zdravljenja z ropinirolom upoštevati smernice imetnika dovoljenja za promet s prejšnjim zdravilom glede njegove ukinitve.

Kot pri drugih dopaminskih agonistih je treba zdravljenje z ropinirolom prekiniti postopoma, tako da se število dnevni odmerkov zmanjšuje preko enega tedna.

Za režime odmerjanja, ki jih pri tem zdravilu ni mogoče doseči ali niso izvedljivi s to jakostjo, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Sindrom nemirnih nog

Priporočeno je, da se ropinirol vzame pred spanjem, lahko pa se zaužije tudi do tri ure pred spanjem. Ropinirol se lahko jemlje skupaj s hrano, kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

Začetek zdravljenja (1. teden)

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg enkrat na dan (ki se daje, kot je opisano zgoraj) prva dva dneva. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, ga je treba do konca 1. tedna povečati na 0,5 mg enkrat na dan.

Režim zdravljenja (od začetka 2. tedna naprej)

Po začetnem odmerjanju je treba dnevni odmerek povečevati, dokler se ne doseže optimalni terapevtski odziv. V kliničnih preskušanjih so ugotovili, da je bil povprečni odmerek ropinirola pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog 2,0 mg na dan.

V 2. tednu se lahko odmerek poveča na 1 mg enkrat na dan. Potem se lahko odmerek v naslednjih dveh tednih povečuje za 0,5 mg na teden, dokler se ne doseže odmerek 2 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih se lahko odmerek postopoma poveča na največ 4 mg enkrat na dan, da se doseže optimalno izboljšanje. V kliničnih preskušanjih se je odmerek večal za 0,5 mg na teden, dokler se ni dosegel odmerek 3 mg enkrat na dan, potem pa za 1 mg, dokler se ni dosegel največji odmerek 4 mg enkrat na dan, kot je prikazano v preglednici 1.

Pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso preučevali odmerkov, večjih od 4 mg enkrat na dan.

Preglednica 1: Titracija odmerka

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

* za doseganje optimalnega izboljšanja pri nekaterih bolnikih

Bolnikov odziv na ropinirol je treba oceniti po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Na tej točki zdravljenja je treba oceniti predpisani odmerek in pretehtati potrebo po

nadaljnem zdravljenju. Če se zdravljenje prekine za več dni, je treba zdravljenje ponovno uvesti z zgoraj opisano titracijo odmerka.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba ropinirola pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je očistek ropinirola zmanjšan. Povečevanje odmerka mora biti postopno in skladno z odzivom posameznika na zdravljenje.

Ledvična insuficienca

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in blago do zmerno insuficienco ledvic (kreatininski očistek od 30 do 50 ml/min) niso opazili nikakršnih sprememb očistka ropinirola, kar pomeni, da pri tej skupini bolnikov, odmerka ni treba prilagajati.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Huda ledvična insuficienca (očistek kreatinina < 30 ml/min) in jetrno obolenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Uporaba ropinirola je bila povezana s somnolenco in epizodami nenadnega nastopa spanja, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Občasno so poročali o pojavu nenadnega nastopa spanja med dnevnimi aktivnostmi. V nekaterih primerih so se te epizode pojavljale brez opozorilnih znakov ali brez bolnikovega zavedanja o njih. Bolnike je treba s tem seznaniti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanja, morajo vožnjo ali upravljanje vozil in strojev opustiti. Poleg tega bo morda treba pretehtati možnost zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja.

Bolnikov s hudimi psihiatričnimi in/ali psihotičnimi boleznimi se ne sme zdraviti z dopaminskimi agonisti, razen če morebitne koristi prevladajo nad tveganjem.

Bolnike je treba redno nadzirati zaradi morebitnega pojava motenj nadzora impulzov. Bolnike ter njihove negovalce je treba opozoriti, da se pri bolnikih, ki prejemajo agoniste dopamina, vključno z zdravilom Nypero, lahko pojavijo vedenjski znaki motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim igranjem iger na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem in nakupovanjem, prenajedanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravljenja.

Zaradi nevarnosti hipotenzije je priporočljivo spremljanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja pri bolnikih s hudo srčno-žilno boleznijo (še posebej pri bolnikih s srčno insuficienco).

Sočasne uporabe ropinirola z antihipertenzivi in antiaritmiki niso preučevali. Tako kot pri drugih dopaminergičnih zdravilih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi teh zdravil in ropinirola, ker morebitno tveganje za pojav hipotenzije, bradikardije ali drugih aritmij ni znano.

Ropinirola se ne sme uporabljati za zdravljenje z nevroleptiki povzročene akatizije, tasikinezije (z nevroleptiki povzročena kompulzivna potreba po hoji) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (ki ga med drugim povzročajo ledvična insuficienca, anemija zaradi pomanjkanje železa ali nosečnost).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradoksalno poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog, na primer simptomov, ki se začnejo zgodaj v dnevu ali ki se vrnejo v zgodnjih jutranjih urah (jutranji povratni odziv). V tem primeru je treba oceniti zdravljenje ter razmisliti o prilagoditvi odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Ropinirol je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zmernim jetrnim obolenjem. Neželene učinke je treba spremljati pozorno.

To zdravilo vsebuje laktozo.

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

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 teh zdravil.

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

Pri bolnikih, ki so se zdravili z velikimi odmerki estrogenov, so ugotovili povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem (HNZ), se lahko zdravljenje z ropinirolom uvede na običajen način. Če pa se hormonsko nadomestno zdravljenje prekine ali uvede med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda treba odmerek ropinirola prilagoditi.

Ropinirol se presnavlja primarno s pomočjo encima CYP1A2 citokroma P450. S farmakokinetično študijo (ropinirol v odmerku 2 mg trikrat na dan) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo so ugotovili, da se zaradi sočasnega jemanja ciprofloksacina vrednost C_{max} ropinirola poveča za 60 %, vrednost AUC ropinirola pa za 84 %, zaradi

česar se lahko pojavijo neželeni učinki. Če se pri bolnikih, ki že prejemajo ropinirol, uvede sočasno zdravljenje z zdravili, ki so znani zaviralci CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin), bo odmerek ropinirola morda treba prilagoditi. To velja tudi pri prenehanju zdravljenja s temi zdravili.

V študiji farmakokinetičnih interakcij pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo med ropinirolom (v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom (substratom za CYP1A2), niso ugotovili sprememb farmakokinetičnih lastnosti ropinirola ali teofilina.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2. Zaradi tega razloga bo morda treba prilagoditi odmerek ropinirola, če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom začnejo ali prenehajo kaditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Predklinične študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za človeka ni znano. Uporaba ropinirola med nosečnostjo torej ni priporočljiva, razen če morebitna korist za mater prevlada nad morebitnim tveganjem za plod.

Doječe matere zdravila Nypero ne smejo uporabljati, saj lahko zavira izločanje mleka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ropinirol ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike, ki se zdravijo z ropinirolom in imajo somnolenco ali epizode nenadnega nastopa spanja, je treba opozoriti, da ne smejo voziti vozil ali opravljati dejavnosti (npr. upravljanje strojev), pri katerih bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do resnih poškodb ali smrti pri njih samih ali drugih ljudeh, dokler ponavljajoče se epizode nenadnega nastopa spanja in somnolenca ne minejo (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj so navedeni neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene 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 ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), vključno s kliničnimi primeri. Pogosti in občasni neželeni učinki so ponavadi določeni na podlagi združenih podatkov o varnosti iz populacij vključenih v klinična preskušanja in so podani v obliki presežne incidence v primerjavi s placebom. Redki in zelo redki učinki so večinoma določeni na podlagi postmarketinških podatkov in se nanašajo na pogostnost poročanja o njih in ne na njihovo dejansko pogostnost.

Uporaba ropinirola pri sindromu nemirnih nog

V kliničnih študijah sindroma nemirnih nog je bil najpogostejši neželeni učinek ropinirola slabost (pri približno 30 % bolnikih). Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni in so se pojavili na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka. Nekateri bolniki so zaradi neželenih učinkov prenehali sodelovati v klinični študiji.

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali v 12-tedenskih kliničnih študijah, ki so bili za $\geq 1,0$ % nad vrednostjo placeba, ali neželene učinke, o katerih so poročali »občasno« in za katere je znano, da so povezani z ropinirolom.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali med 12-tedenskimi kliničnimi študijami sindroma nemirnih nog (ropinirol n = 309, placebo n = 307).

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

V odprtih dolgotrajnih študijah so poročali o halucinacijah kot občasnem neželenem učinku.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradoksalno poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim začetkom podnevi (povišanje) in ponovnim pojavom simptomov v zgodnjih jutranjih urah (jutranji povratni odziv).

Psihiatrične motnje

Občasni: psihotične reakcije (druge halucinacije), ki vključujejo delirij, deluzije in paranojo.

Pri bolnikih, ki prejemajo agoniste dopamina, vključno z zdravilom Nypero, se lahko pojavi patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4 'Posebna opozorila in previdnostni ukrepi').

Uporaba v študijah monoterapije:

Pogosti: halucinacije.

Uporaba v študijah kombiniranega zdravljenja:

Pogosti: zmedenost, halucinacije.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica (vključno z vrtoglavico).

Občasni: pretirana somnolenca čez dan, nastopi nenadnega spanca.

Ropinirol je bil povezan s pojavom somnolence in občasno s pretirano dnevno somnolenco in epizodami nenadnega nastopa spanja.

Uporaba v študijah monoterapije:

Zelo pogosti: pretirana somnolenca, sinkopa.

Uporaba v študijah kombiniranega zdravljenja:

Zelo pogosti: diskinezija, pretirana somnolenca.

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija, ortostatska hipotenzija.

Hipotenzija in ortostatska hipotenzija sta redko resni.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea.

Občasni: dispepsija.

Uporaba v študijah monoterapije:

Pogosti: bruhanje, bolečina v trebuhu.

Uporaba v študijah kombiniranega zdravljenja:

Zelo pogosti: navzea.

Pogosti: dispepsija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Ni znana: jetrne reakcije, zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Uporaba v študijah monoterapije:

Pogosti: edem nog.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Parkinsonova bolezen

Ropinirol je neergolinski agonist dopamina. Ropinirol s spodbujanjem dopaminskih receptorjev v striatnem korpusu lajša simptome pomanjkanja dopamina, ki je značilno za Parkinsonovo bolezen.

Delovanje ropinirola v hipotalamusu in hipofizi zavira izločanje prolaktina.

Sindrom nemirnih nog

Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski agonist dopamina D2/D3, ki stimulira striatne dopaminske receptorje.

Klinična učinkovitost

Ropinirol se sme predpisati samo bolnikom z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog. Zmerni do hudi idiopatični sindrom nemirnih nog je značilen za bolnike, ki trpijo za nespečnostjo ali imajo hudo neprijeten občutek v udih.

V štirih 12-tedenskih študijah učinkovitosti so bolnike s sindromom nemirnih nog naključno razporedili v skupine, ki so prejemale ropinirol ali placebo. Izhodiščne vrednosti so primerjali z rezultati Mednarodne lestvice za ocenjevanje nemirnih nog (IRLS - *International Restless Legs Scale*). Povprečni odmerek ropinirola pri zmernem do hudem sindromu nemirnih nog je bil 2,0 mg/dan.

Pri kombinirani analizi bolnikov z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog, vključenih v štiri 12-tedenske študije, je znašala razlika med terapijami, ki je bila določena kot sprememba od izhodiščne vrednosti na lestvici IRLS, skupno -4,0 točke v 12. tednu pri določanju po metodi prenosa zadnjih opaženih rezultatov naprej (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) pri populaciji vključenih bolnikov (95 % IZ -5,6, -2,4, $p < 0,0001$); povprečje točk na lestvici IRLS v izhodišču je bilo pri ropinirolu 28,4 in pri placebu 28,2, po 12 tednih po metodi prenosa zadnjih opaženih rezultatov naprej pa pri ropinirolu 13,5 in pri placebu 17,4).

V 12-tedenski, s placebom primerjani, polisomnografski študiji pri bolnikih s sindromom nemirnih nog, so preučevali učinek zdravljenja z ropinirolom na ponavljajoče se premikanje nog v spanju. V obdobju od izhodišča do 12. tedna so ugotovili statistično pomembno razliko med placebom in ropinirolom glede ponavljajočega se premikanja nog v spanju.

Čeprav ni dovolj podatkov, s katerimi bi lahko zadostno dokazali dolgotrajen učinek ropinirola na sindrom nemirnih nog (glejte poglavje 4.2), so imeli v 36-tedenski študiji bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje, pomembno manjši odstotek ponovitve bolezni kot bolniki, naključno razporejeni v skupino s placebom (33 % v primerjavi z 58 %, $p = 0,156$).

Kombinirana analiza podatkov bolnikov z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog iz štirih 12-tedenskih, s placebom primerjanih študij je pokazala, da je bilo pri bolnikih, ki so se zdravili z ropinirolom, izboljšanje pomembno večje kot v skupini s placebom, kar so

ocenili s parametri študijske lestvice za zdravstveni izid glede na spanje (rezultat znotraj 0–100, razen količine spanja). Med zdravljenjem z ropinorolom in placebom so ugotovili naslednje razlike: prekinjen spanec (–15,2, 95 % IZ, –19,37, –10,94; $p < 0,0001$), količina spanja: 0,7 ure, 95 % IZ, 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), zadostnost spanja (18,6, 95 % IZ, 13,77, 23,45; $p < 0,0001$ in pretirana dnevna somnolenca (–7,5, 95 % IZ, –10,86, –4,23; $p < 0,0001$).

Povratnega odziva po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (povratni odziv po končanem zdravljenju) ni mogoče izključiti. V kliničnih študijah hudost simptomov po prekinitvi zdravljenja navadno ni preseгла izhodiščne ocene bolnikov, ki so se zdravili z ropinirolom, čeprav so bili povprečni rezultati IRLS od 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja večji pri bolnikih, ki so se zdravili z ropinirolom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Večina bolnikov v kliničnih študijah je bila kavkaškega porekla.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna absorpcija ropinirola je hitra. Biološka uporabnost je približno 50 % (od 36 do 57 %), povprečna največja koncentracija pa je dosežena v mediani časa opazovanja 1,5 ure po zaužitju odmerka.

Porazdelitev

Vezava ropinirola na beljakovine v plazmi je majhna (od 10 do 40 %). Ropinirol je zelo lipofil, zato ima velik porazdelitveni volumen (srednja vrednost 6,7 l/kg, razpon od 3,4 do 19,5 l/kg) in se iz sistemskega obtoka izloča s povprečnim razpolovnim časom izločanja okoli 6 ur (razpon od 3,4 do 10,2 h) ter navideznim peroralnim očistkom 58,7 l/h (razpon od 18,5 do 132 l/h).

Presnova

Za oksidativno presnovo ropinirola je odgovoren predvsem izoencim CYP1A2 citokroma P450. Ropinirol se izloča v glavnem z urinom. Pri živalskih modelih dopaminergičnega delovanja je bil glavni presnovek vsaj 100-krat manj učinkovit od ropinirola.

Izločanje

Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili široko variabilnost med posamezniki. Po enkratnem odmerku so opazili povečanje sistemske izpostavljenosti ropinirolu (C_{max} in AUC), ki je bilo sorazmerno s povečanjem odmerka v razponu terapevtskih odmerkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja:

Pri uporabi ropinirola pri brejih podganah v odmerkih, ki so bili škodljivi za mater, se je pri odmerku 60 mg/kg/dan (kar približno ustreza 2-kratni vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) zmanjšala telesna masa fetusov, pri odmerku 90 mg/kg/dan (približno 3-kratni vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) se je povečal odstotek smrtnosti

fetusov, pri odmerku 150 mg/kg/dan (približno 5-kratni vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) pa so se pojavile malformacije tačk. Pri odmerku 120 mg/kg/dan (približno 4-kratni vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) pri podganah niso opazili teratogenih učinkov, pri kuncih pa ni bilo znakov, ki bi kazali na učinek na razvoj.

Toksikologija:

Toksikološki profil določa predvsem farmakološko delovanje ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka, zmanjšanje srčne frekvence, ptoza in povečano izločanje slin. V dolgotrajnih študijah z velikimi odmerki (50 mg/kg) so pri podganah albinih ugotovili degeneracijo mrežnice, ki jo je verjetno mogoče pripisati povečani izpostavljenosti svetlobi.

Genotoksičnost:

S standardnim naborom testov *in vitro* ter *in vivo* genotoksičnosti niso ugotovili.

Kancerogeni potencial:

Izvedene so bile dveletne študije, v katerih so miši in podgane prejemale odmerke do 50 mg/kg. Pri miših niso opazili kakršnihkoli karcinogenih učinkov. Lezije, povezane z ropinirolom, so opazili samo pri podganah. Te so vključevale hiperplazijo Leydigovih celic in adenom testisov, ki sta bila posledica hipoprolaktinemičnega učinka ropinirola. Te lezije naj bi bile specifične za živalsko vrsto in za klinično uporabo zdravila Nypero ne predstavljajo tveganja.

Farmakološka varnost

Študije *in vitro* so pokazale, da ropinirol zavira tokove, ki jih uravnavajo kanalčki hERG. Pri bolnikih, ki prejemajo največji priporočeni odmerek (24 mg/dan), je vrednost IC₅₀ vsaj 5-krat večja od pričakovane največje koncentracije v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

	0,25 mg	0,5 mg	1 mg	2 mg
Jedro tablete				
laktoza monohidrat	√	√	√	√
mikrokristalna celuloza (E 460)	√	√	√	√
premreženi natrijev karmelozat (E 468)	√	√	√	√
magnezijev stearat (E 572)	√	√	√	√
Filmska obloga				
Barva tablete	(umazano) bela	rumena	zelena	rožnata
hipromeloza (E 464)	√	√	√	√

makrogol 400	√	√	√	√
titanov dioksid (E 171)	√	√	√	√
polisorbat 80 (E 433)	√			
železov oksid, rumeni (E 172)		√	√	√
železov oksid, rdeči (E 172)		√		√
indigotin (E 132)		√	√	

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot iz Alu-PE/OPA-Alu-PE (brez sušilnega sredstva):

0,25 mg: 2 leti

0,50 mg: 2 leti

1 mg: 2 leti

2 mg: 2 leti

Pretisni omot iz Alu-PE/OPA-Alu-PE (s sušilnim sredstvom) in HDPE plastenka:

0,25 mg: 2 leti

0,50 mg: 2 leti

1 mg: 2 leti

2 mg: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot iz Alu-PE/OPA-Alu-PE:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

HDPE plastenka:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz Alu-PE/OPA-Alu-PE:

Nypero 0,25 mg: pretisni omoti z 12 in 21 filmsko obloženimi tabletami.

Nypero 0,5 mg: pretisni omoti z 21 in 28 filmsko obloženimi tabletami.

Nypero 1 mg: pretisni omoti z 21 in 28 filmsko obloženimi tabletami.

Nypero 2 mg: pretisni omoti z 21 in 28 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE plastenka:

Plastenka s 84 ali 120 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: 386 1 300 42 90
faks: 386 1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

Nypero 0,25 mg filmsko obložene tablete:	5363-I-855/14
Nypero 0,5 mg filmsko obložene tablete:	5363-I-856/14
Nypero 1 mg filmsko obložene tablete:	5363-I-857/14
Nypero 2 mg filmsko obložene tablete:	5363-I-858/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 27.10.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 13.06.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.04.2014