

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ropinirol Arrow 0,25 mg filmsko obložene tablete  
Ropinirol Arrow 0,5 mg filmsko obložene tablete  
Ropinirol Arrow 1 mg filmsko obložene tablete  
Ropinirol Arrow 2 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg ropinirola v obliki ropinirolijevega klorida (0,285 mg).  
Pomožne snovi: 48 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg ropinirola v obliki ropinirolijevega klorida (0,57 mg).  
Pomožne snovi: 48 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg ropinirola v obliki ropinirolijevega klorida (1,14 mg).  
Pomožne snovi: 47 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg ropinirola v obliki ropinirolijevega klorida (2,28 mg).  
Pomožne snovi: 46 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela do belkasta, izbočena, peterkotna obložena tableta, z oznako 'RI' nad '25' na eni strani in '>' na drugi strani.

Rumena, izbočena, peterkotna obložena tableta, z oznako 'RI' nad '50' na eni strani in '>' na drugi strani.

Zelena, izbočena, peterkotna obložena tableta, z oznako 'RI' nad '1' na eni strani in '>' na drugi strani.

Roza, izbočena, peterkotna obložena tableta, z oznako 'RI' nad '2' na eni strani in '>' na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Parkinsonova bolezen v naslednjih primerih:

- za začetno zdravljenje v obliki monoterapije, da bi zamaknili zdravljenje z levodopo
- skupaj z levodopo med potekom bolezni, ko učinek zdravljenja z levodopo peša ali postane nezanesljiv in prihaja do nihanj terapevtskega učinka (nihanja tipa »izzvenevanje učinka« ali »vklop-izklop«).

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočamo individualno povečevanje odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila.

Na voljo so tudi druge jakosti tega zdravila v primeru, ko odmerkov s to jakostjo ni mogoče doseči ali niso izvedljivi.

#### **Pri zdravljenju Parkinsonove bolezni**

Ropinirol se jemlje trikrat na dan, najbolje pri obrokih (s hrano), kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

***Uvajanje zdravljenja:*** V prvem tednu naj bo začetni odmerek 0,25 mg trikrat na dan. Potem se lahko odmerek povečuje v korakih po 0,25 mg trikrat na dan, v skladu z naslednjim režimom:

Tabela 1: Povečevanje odmerka za zdravljenje Parkinsonove bolezni

	Teden			
	1	2	3	4
Odmerek (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Celotni 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 trikrat na dan (1,5 do 3 mg/dan).

Odziv na zdravljenje je lahko viden pri dnevnom odmerku med 3 in 9 mg. Če s tem ne dosežemo zadostnega obvladovanja ali vzdrževanja nadzora nad simptomi, lahko odmerek ropinirola povečujemo, dokler ni dosežen sprejemljiv odziv. Dnevnih

odmerkov, večjih od 24 mg, v kliničnih preskušanjih niso raziskovali, zato tega odmerka ne smemo preseči.

Kadar ropinirol dajemo kot dodatno zdravilo k zdravljenju z levodopo, lahko odmerek levodope glede na simptomatski odziv postopoma zmanjšujemo. V kliničnih študijah, kjer so bili bolniki zdravljeni z ropinirolom kot dodatnim zdravljenjem, so odmerek levodope zmanjševali postopoma za približno 20 %. Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki jemljejo ropinirol v kombinaciji z levodopo, se lahko pri začetni titraciji ropinirola pojavijo diskinezije. V kliničnih študijah se je pokazalo, da zmanjšanje odmerka levodope lahko izboljša diskinezijo (glejte poglavje 4.8).

Pri prehodu z drugega dopaminskega agonista na ropinirol je potrebno upoštevati smernice imetnika dovoljenja za promet prejšnjega zdravila glede njegove ukinitve, preden uvedemo ropinirol.

### **Pri zdravljenju sindroma nemirnih nog**

Priporočamo individualno povečevanje odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila.

Bolnik naj ropinirol vzame neposredno pred spanjem, vendar pa lahko odmerek ropinirola vzame tudi do 3 ure pred načrtovanim počitkom. Bolniki lahko ropinirol jemljejo skupaj s hrano, kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

#### *Uvajanje zdravljenja (1. teden)*

V prvih dveh dnevih zdravljenja priporočamo začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan (odmerek bolnik vzame, kot je navedeno zgoraj). Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, je potrebno v preostanku prvega tedna odmerek povečati na 0,5 mg enkrat na dan.

#### *Režim zdravljenja (od 2. tedna dalje)*

Po uvodnem obdobju zdravljenja moramo dnevni odmerek povečevati, dokler ne dosežemo optimalnega terapevtskega odziva. V kliničnih preskušanjih je bil pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog srednji odmerek 2 mg enkrat na dan.

V 2. tednu zdravljenja lahko odmerek povečamo na 1 mg enkrat na dan. V naslednjih dveh tednih lahko odmerek tedensko povečujemo za 0,5 mg, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih bo za dosego optimalnega izboljšanja odmerek morda potrebno postopno povečevati do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. V kliničnih raziskavah so odmerek tedensko povečevali za 0,5 mg do doseženega odmerka 3 mg enkrat na dan in nato po 1 mg, do največjega priporočenega odmerka 4 mg enkrat na dan, kot je prikazano v tabeli 1.

Raziskave z odmerki, večjimi od 4 mg enkrat na dan pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso bile izvedene.

Tabela 2: Povečevanje odmerka pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

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

\* Za doseg optimalnega izboljšanja pri posameznih bolnikih.

Bolnikov odziv na zdravljenje z ropinirolom je treba oceniti po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). V tem času je treba ovrednotiti predpisani odmerki in oceniti potrebo po kontinuiranem zdravljenju. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je potrebno ponovno uvesti s postopnim povečevanjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

Kot pri drugih dopaminskih agonistih je treba zdravljenje z ropinirolom prekiniti postopoma, tako da se en teden zmanjšuje število dnevnih odmerkov.

### **Splošna navodila**

#### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe ropinirola pri otrocih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

#### Starejši bolniki:

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je očistek ropinirola manjši. Povečevanje odmerka mora biti postopno in v skladu s simptomatskim odzivom.

#### Okvara ledvic:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) niso opazili nikakršnih sprememb očistka ropinirola, kar pomeni, da pri teh bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za ropinirol ali katerokoli pomožno snov.

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

Huda okvara jeter.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zaradi farmakološkega delovanja ropinirola je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s hudo srčnožilno boleznijo (še posebej bolnikov s koronarno insuficienco). Priporočljivo je spremljanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja (zaradi nevarnosti ortostatske hipotenzije).

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi ropinirola. Neželene učinke je treba skrbno spremljati.

Sočasne uporabe ropinirola z antihipertenzivi in antiaritmiki niso preučevali. Potrebna je previdnost pri uporabi teh zdravil sočasno z ropinirolom, ker ni znana morebitna nevarnost za pojav hipotenzije, bradikardije ali drugih aritmij.

Bolniki s hujšimi psihozami ali le temi v anamnezi se z agonisti dopamina lahko zdravijo le, če potencialne koristi prevladajo nad možnim tveganjem (glejte tudi poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki se zaradi Parkinsonove bolezni zdravijo z dopaminskimi agonisti, vključno z ropinirolom, so poročali o pojavu patološke odvisnosti od iger na srečo, povečane spolne sle in hiperseksualnosti. O teh motnjah so poročali predvsem pri velikih odmerkih in so bile na splošno reverzibilne po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja. V nekaterih primerih so bili prisotni dejavniki tveganja, npr. anamneza kompulzivnih vedenj (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola povezana s somnolenco in z epizodami nenadnega nastopa spanja, pri bolnikih s sindromom nemirnih nog pa je ta fenomen zelo redek. Občasno so poročali o pojavu nenadnega nastopa spanja med dnevnimi aktivnostmi, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal ali brez opozorilnih znakov. Bolnike je potrebno o tem poučiti 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. Še več, morda bo celo potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali opustitvi zdravljenja.

Ropinirola ne smemo uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (z nevroleptiki povzročene kompulzivne težnje za hojo) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. zaradi odpovedi ledvic, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji povratni učinek). V takšnih primerih je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in po potrebi odmerke prilagoditi ali zdravljenje opustiti.

### Laktoza

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

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

Med ropinirolom in levodopo ali domperidonom niso opazili farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagoditev odmerka katerega od teh zdravil. Domperidon nasprotuje dopaminergičnemu delovanju ropinirola periferno in ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado. Od tod izvira njegova antiemetična vrednost pri bolnikih, ki se zdravijo s centralno delujočimi agonisti dopamina.

Ni bilo opaženih interakcij med ropinirolom in drugimi zdravili, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Vendar je, kot je splošna praksa, potrebna previdnost, ko se dodaja novo zdravilo k režimu zdravljenja. Drugi dopaminski agonisti se naj uporabljajo s previdnostjo.

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

Ropinirol se presnavlja predvsem s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. S farmakokinetično študijo (ropinirol v odmerku 2 mg trikrat na dan pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo) so ugotovili, da se zaradi ciprofloksacina povečata tako  $C_{max}$  kot AUC ropinirola, in sicer  $C_{max}$  za 60 %, AUC pa za 84 %, kar predstavlja možno tveganje za pojav neželenih dogodkov. Če se pri bolnikih, ki že prejemajo ropinirol, uvedejo ali ukinejo zdravila, ki so znani zaviralci CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin, bo odmerek ropinirola torej morda potrebno prilagoditi.

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. Pri bolnikih, ki so se zdravili z visokimi odmerki estrogenov, so ugotovili povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z nadomestno hormonsko terapijo (NHT), se lahko zdravljenje z ropinirolom uvede na običajen način. Če pa se nadomestna hormonska terapija prekine ali uvede med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2. Če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom kajenje opustijo ali z njim pričnejo, bo torej morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi.

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

## 4.6 Nosečnost in dojenje

### Nosečnost:

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker možno tveganje za ljudi ni znano, uporabe ropinirola med nosečnostjo ne priporočamo, razen če možna korist za mater prevlada nad možnim tveganjem za plod.

### Dojenje:

Doječe matere ropinirola 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 je potrebno opozoriti, da se lahko pojavi omotica (vključno z vrtoglavico). Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je potrebno opozoriti, da dokler ponavljajoče epizode in somnolenca ne minejo, ne smejo voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev), kjer bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do hujših ali celo smrtnih poškodb pri njih samih ali drugih ljudeh (glejte tudi poglavje 4.4).

## 4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogosti in občasni učinki so bili večinoma določeni na podlagi združenih podatkov o varnosti iz kliničnih preskušanj na populacijah, ki so dobivale ropinirol in so podani v obliki presežne pojavnosti v primerjavi s placebo. Redki in zelo redki učinki so bili večinoma določeni na podlagi postmarketinških podatkov in se nanašajo na pogostnost njihovega poročanja in ne na njihovo dejansko pogostnost.

### **Uporaba ropinirola pri Parkinsonovi bolezni**

#### Psihiatrične motnje

*Pogosti:* halucinacije

*Občasni:* psihotične reakcije (razen halucinacij), ki vključujejo blodnje, paranojo, delirij

Pri bolnikih, ki se zaradi Parkinsonove bolezni zdravijo z dopaminskimi agonisti, vključno z ropinirolom, so poročali o znakih patološke odvisnosti od iger na srečo, povečane spolne sle in hiperseksualnosti. O teh znakih so poročali predvsem pri velikih odmerkih in so bili na splošno reverzibilni po zmanjšanju odmerka ali po prekinitvi zdravljenja.

Uporaba v študijah adjuvantne terapije

*Pogosti:* zmedenost

#### Bolezni živčevja

*Zelo pogosti:* somnolenca

*Pogosti:* omotica (vključno z vrtoglavico)

*Občasni:* pretirana somnolenca čez dan, napadi nenadnega spanca

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

Uporaba v študijah monoterapije:

*Zelo pogosti:* sinkopa

Uporaba v študijah adjuvantne terapije

*Zelo pogosti:* diskinezija. Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se lahko diskinezija pojavi v času začetne titracije ropinirola. V kliničnih študijah se je pokazalo, da zmanjšanje odmerka levodope lahko izboljša diskinezijo (glejte poglavje 4.2).

#### Žilne bolezni

*Občasni:* hipotenzija, posturalna hipotenzija. Posturalna hipotenzija ali hipotenzija je redko huda.

#### Bolezni prebavil:

*Zelo pogosti:* navzea

*Pogosti:* zgaga

Uporaba v študijah monoterapije:

*Pogosti:* bruhanje, bolečine v trebuhu

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Zelo redki:* povišani jetrni encimi

#### Splošne težave:

Uporaba v študijah monoterapije:

*Pogosti:* edem nog



## **Uporaba ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog**

Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s sindromom nemirnih nog je bila navzea najpogostejši neželeni dogodek (pojavila se je pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili običajno blagi do zmerni, pojavili pa so se ob začetku zdravljenja ali pri povečevanju odmerka. Le malo bolnikov je bilo zaradi neželenih učinkov izključenih iz kliničnih študij.

Navedene neželene reakcije, katerih odstotek za ropinirol je bil med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami za  $\geq 1,0$  % večji kot odstotek za placebo, oziroma tiste o katerih so poročali občasno, vendar pa so bile povezane z ropinirolom, so navedene spodaj. O teh neželenih reakcijah so poročali pri bolnikih s sindromom nemirnih nog med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami (ropinirol n = 309, placebo n = 307).

Psihiatrične motnje

*Pogosti:* živčnost

*Občasni:* zmedenost

Bolezni živčevja

*Pogosti:* sinkopa, somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)

Žilne bolezni

*Občasni:* posturalna hipotenzija, hipotenzija

Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:* bruhanje, navzea

*Pogosti:* bolečine v trebuhu

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

*Pogosti:* utrujenost

V odprtih, dolgotrajnih študijah so občasno poročali o halucinacijah.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji povratni učinek). (glejte poglavje 4.4)

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med kliničnimi študijami ni bilo primerov namernega prevelikega odmerjanja z ropinirolom.

Pričakuje se, da bodo simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem.

Takšne simptome je možno ublažiti z ustreznim zdravljenjem z antagonisti dopamina, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Dopaminergiki, agonisti dopamina  
Oznaka ATC: N04BC04

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

#### Klinična učinkovitost pri zdravljenju Parkinsonove bolezni

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 in zavira izločanje prolaktina.

#### Klinična učinkovitost pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Ropinirol se sme predpisati le bolnikom z zmernim do hudim idiopatičnim sindromom nemirnih nog. Zmeren do hud idiopatični sindrom nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki trpijo zaradi nespečnosti ali hudega neugodja v okončinah.

V štirih 12-tedenski študijah učinkovitosti so bili bolniki s sindromom nemirnih nog randomizirani tako, da so prejeli bodisi ropinirol bodisi placebo. V 12. tednu so s pomočjo rezultatov na mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (MLSNN) učinke zdravljenja primerjali z izhodiščem. Srednji odmerek ropinirola, ki so ga prejeli bolniki z zmerno do hudo obliko bolezni je bil 2,0 mg/dan. S kombinirano analizo podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog, vključenih v štiri 12-tedenske študije so ugotovili, da je bila prilagojena razlika zaradi zdravljenja, glede na spremembo skupnega rezultata na MLSNN od izhodišča do 12. tedna (Last Observation Carried Forward; LOCF) -4,0 točke (95 % interval zaupanja: -5,6, -2,4;  $p < 0,0001$ ; povprečno število točk v izhodišču oziroma v 12. tednu LOCF na MLSNN: ropinirol 28,4 oziroma 13,5; placebo 28,2 oziroma 17,4).

Z 12-tedensko s placebom nadzorovano polisomnografsko študijo v katero so bili vključeni bolniki s sindromom nemirnih nog so raziskovali učinek zdravljenja z ropinirolom na periodično gibanje nog med spanjem. Od izhodišča do 12. tedna so med ropinirolom in placebom opazili statistično pomembno razliko pri periodičnem gibanju nog med spanjem.

Zadostni podatki, ki bi omogočali ustrezen prikaz dolgotrajne učinkovitosti ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog niso na voljo (glejte poglavje 4.2). V 36-tedenski študiji je bil odstotek ponovitev pomembno nižji pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo (33 % proti 58 %;  $p = 0,0156$ ).

Kombinirana analiza podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog med štirimi 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi študijami kaže, da je, v primerjavi s placebom, pri bolnikih, zdravljenih z ropinirolom prišlo do pomembnega izboljšanja parametrov na lestvici spanja (Medical Outcome Study Sleep Scale; rezultati na lestvici od 0 do 100, razen količine spanja). Prilagojene razlike zaradi zdravljenja med ropinirolom in placebom so: motnje spanja (-15,2; 95 % interval zaupanja; -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), količina spanja (0,7 ure; 95 % interval zaupanja; 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), ustreznost spanja (18,6; 95 % interval zaupanja; 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) in somnolenca preko dneva (-7,5; 95 % interval zaupanja -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Povratnega ("rebound") učinka po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (rebound ob koncu zdravljenja) ne moremo izključiti. Kljub temu, da je bil 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja povprečni skupni rezultat na MLSNN višji pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol resnost simptomov po prekinitvi zdravljenja na splošno ni presegala tistih v izhodišču.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov kavkaškega porekla.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Peroralna absorpcija ropinirola je hitra in v glavnem popolna. Biološka uporabnost je približno 50 % (od 36 do 57 %), povprečna maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) pa je dosežena v srednjem času 1,5 ure po zaužitju odmerka. Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili široko variabilnost med posamezniki, vendar je na splošno povečanje sistemske izpostavljenosti zdravilu ( $C_{max}$  and AUC) sorazmerno s povečanjem odmerka v celotnem razponu terapevtskih odmerkov.

### Porazdelitev

V skladu s svojo veliko lipofilnostjo ima ropinirol velik porazdelitveni volumen (srednja vrednost 6,7 l/kg, razpon 3,4-19,5 l/kg) in se iz sistemskega obtoka odstranjuje s povprečnim razpolovnim časom okoli 6 ur (razpon 3,4-10,2 h). Vezava ropinirola na plazemske beljakovine je majhna (10-40 %).

### Presnova

Za oksidativno presnovo ropinirola je odgovoren predvsem izoencim CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. Ropinirol se v glavnem izloča s sečem v

obliki presnovkov. Pri raziskovanju dopaminergičnega delovanja na živalskih modelih je bil glavni presnovek vsaj 100-krat manj učinkovit od ropinirola.

#### Izločanje

Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili široko variabilnost med posamezniki, povečanje sistemske izpostavljenosti ( $C_{max}$  in AUC) ropinirolu pa je po enkratni uporabi sorazmerno povečanju odmerka v celotnem razponu terapevtskih odmerkov.

#### 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«).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

**Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja:** Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za mater so opazili: pri 60 mg/kg/dan (kar približno ustreza vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) zmanjšana telesna masa fetusov, pri 90 mg/kg/dan (približno 2-kraten AUC pri največjem odmerku za ljudi) povečan odstotek smrtnosti fetusov in pri 150 mg/kg/dan (približno 3-kraten AUC pri največjem odmerku za ljudi) malformacije prstov. Pri odmerku 120 mg/kg/dan (približno 2,5-kraten AUC pri največjem odmerku za ljudi) teratogeni učinki pri podganah niso bili opaženi, pri kuncih pa ni bilo indikacij, ki bi nakazovale učinek na razvoj.

**Toksikologija:** Toksikološki profil v glavnem določa farmakološka aktivnost ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in zmanjšanje srčne frekvence, ptoza in povečano izločanje slin. Pri dolgotrajnih študijah z velikimi odmerki (50 mg/kg) so le pri albino podganah ugotovili degeneracijo mrežnice, kar je bilo verjetno povezano s povečano izpostavljenostjo svetlobi.

**Genotoksičnost:** Z *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti niso ugotovili.

**Karcinogenost:** Izvedene so bile dveletne študije, v katerih so miši in podgane dobivale odmerke do 50 mg/kg. Pri miših karcinogenih učinkov ni bilo opaziti. Pri podganah so bile edine z ropinirolom povezane spremembe (posledica hipoprolaktinemičnega učinka) hiperplazija Leydigovih celic/adenom testisov. Te spremembe so dozdevno vrstno specifični pojav in za klinično uporabo ropinirola ne predstavljajo tveganja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

### 0,25 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol/3350  
smukec

### 0,5 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)  
indigotin (E132)  
rdeči železov oksid (E172)

### 1,0 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
indigotin (E132)  
rumeni železov oksid (E172)

### 2,0 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

HDPE vsebnik: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omoti PCTFE/PVC/PVC/Aluminijeva folija.

V pretisnih oмотih po 12, 14, 21, 28, 42, 63, 84, 105, 126, 147, 210 filmsko obloženih tablet.

HDPE vsebniki s PP zaporko in indukcijskim tesnilom kot zaščito pred nedovoljenim odpiranjem  
84 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Arrow Generics Ltd., Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ,  
Velika Britanija

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

Ropinirol Arrow 0,25 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1021/09

Ropinirol Arrow 0,5 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1022/09

Ropinirol Arrow 1 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1023/09

Ropinirol Arrow 2 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1024/09

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

03.08.2009

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9.5.2011