

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**1. IME ZDRAVILA**

Ropinirol Mylan 1 mg filmsko obložene tablete
Ropinirol Mylan 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ropinirol Mylan 1 mg vsebuje 1 mg ropinirola (v obliki klorida).

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ropinirol Mylan 2 mg vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožna snov:

51,540 mg laktoze na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Ropinirol Mylan 1 mg: zelene obojestransko izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsul z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Ropinirol Mylan 2 mg: svetlo roza, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsul z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableto se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI**4.1. Terapevtske indikacije**

Zdravilo uporabljamo za zdravljenje Parkinsonove bolezni v naslednjih primerih:

- za začetno zdravljenje v obliki monoterapije, da bi zapoznili uvedbo levodope,
- skupaj z levodopo v poteku bolezni, ko učinek levodope izzveni ali postane nezanesljiv in prihaja do nihanj v stopnji terapevtskega učinka ("končni odmerek" ali nihanja tipa "zdravilo deluje - ne deluje"),
- za simptomatsko zdravljenje zmernega do hudega idiopatskega sindroma nemirnih nog (glejte poglavje 5.1).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Priporočljiva je individualna titracija odmerka, odvisno od učinkovitosti zdravila in tega, kako ga bolnik prenaša.

Parkinsonova bolezen

Zdravilo Ropinirole naj bolniki jemljejo trikrat na dan, najbolje s hrano za boljše prenašanje zdravila v prebavilih.

Uvedba zdravljenja

V prvem tednu zdravljenja naj bo začetni odmerek 0,25 mg zdravila Ropinirol Mylan trikrat na dan. Potem lahko odmerek povečujete v korakih po 0,25 mg trikrat na dan, v skladu z naslednjo shemo:

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

Shema odmerjanja

Po začetni titraciji odmerka lahko odmerek zdravila Ropinirol Mylan povečujete vsak teden v korakih po 0,5 mg do 1 mg trikrat na dan (od 1,5 do 3 mg/dan).

Odziv na zdravljenje lahko pričakujete pri dnevnem odmerku zdravila Ropinirol Mylan od 3 mg do 9 mg. Če ta odmerek ni zadosten za doseganje ali ohranjanje nadzora nad simptomi bolezni, je dovoljeno povečati odmerek zdravila Ropinirol Mylan do največ 24 mg/dan, ker v kliničnih preskušanjih še niso raziskovali odmerkov, večjih od 24 mg/dan.

Če je bolnik prekinil zdravljenje za en dan ali več, mu zdravilo ponovno uvedite ob titraciji odmerka, če menite, da je to potrebno (glejte zgoraj).

Pri uporabi zdravila Ropinirol Mylan za adjuvantno terapijo ob zdravljenju z L-dopo lahko sočasni odmerek L-dope postopoma zmanjšate za približno 20 %.

Pri prehodu z drugega dopaminskega agonista na zdravilo Ropinirol Mylan morate upoštevati proizvajalčeve smernice za ukinitve prejšnjega zdravila, preden lahko bolniku uvedete zdravilo Ropinirol Mylan.

Kakor velja za druge dopaminske agoniste, je treba tudi odmerek zdravila Ropinirol Mylan zmanjšati postopoma, z zmanjševanjem števila dnevnih odmerkov v času 1 tedna.

Za odmerke, ki jih ni mogoče doseči s tem zdravilom, so na voljo tudi druge jakosti zdravila.

Sindrom nemirnih nog

Zdravilo Ropinirol Mylan naj bolniki jemljejo tik pred spanjem, lahko pa ga zaužijejo tudi do 3 ure pred spanjem. Lahko ga jemljejo s hrano zaradi boljšega prenašanja v prebavilih.

Začetek zdravljenja (1. teden)

Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg enkrat na dan v času 2 dni (bolnik naj ga jemlje v skladu z zgornjimi navodili). Če bolnik dobro prenaša ta odmerek, mu ga povečajte na 0,5 mg enkrat na dan za preostale dni prvega tedna.

Shema odmerjanja (od 2. tedna naprej)

Po začetku zdravljenja povečujte dnevni odmerek, dokler ne boste dosegli optimalnega terapevtskega odziva pri bolniku. Povprečni odmerek v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog je bil 2 mg enkrat na dan.

Odmerek lahko v drugem tednu povečate na 1 mg enkrat na dan, potem pa ga lahko v naslednjih dveh tednih povečujete za 0,5 mg na teden, do skupno 2 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih lahko za doseganje optimalnega izboljšanja odmerka še naprej postopoma povečujemo, do največ 4 mg enkrat na dan. V kliničnih preskušanjih so odmerek povečevali vsak teden za 0,5 mg, do 3 mg enkrat na dan, potem pa še za 1 mg, do največjega priporočenega odmerka 4 mg enkrat na dan, kakor je prikazano v preglednici 1.

Pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso proučevali 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

Po 3 mesecih zdravljenja je treba oceniti bolnikov odziv na ropinirol (glejte poglavje 5.1), predpisani odmerek in potrebo po nadaljnjem zdravljenju. Če je bilo zdravljenje prekinjeno za več kot nekaj dni, ga ponovno uvedite ob titraciji odmerka, kakor je opisano zgoraj.

Otroci in mladostniki

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

Starostniki

Očistek zdravila Ropinirol Mylan je zmanjšan pri bolnikih, starejših od 65 let, zato naj bo titracija odmerka navzgor postopna in naj temelji na individualnem odzivu bolnika na zdravljenje.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) niso opazili nikakršnih sprememb očistka ropinirola, kar pomeni, da pri teh bolnikih ni potrebna prilagoditev odmerka.

4.3. Kontraindikacije

- Preobčutljivost za ropinirol ali katerokoli pomožno snov.
- Huda ledvična okvara (očistek kreatinina < 30 ml/min) in jetrna okvara.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Uporaba zdravila Ropinirol Mylan je bila povezana s pojavom somnolence in z napadi nenadnega spanca, še posebej pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Obstajajo občasna poročila o nenadnem nastopu spanca med vsakdanjimi opravili. V nekaterih primerih so te epizode nastopile brez kakršnihkoli opozorilnih znakov in ne da bi se bolnik tega zavedal. Bolnike morate torej opozoriti na to možnost in jim svetovati, naj bodo previdni med vožnjo ali upravljanjem s stroji v času zdravljenja z zdravilom Ropinirol Mylan.

Tisti bolniki, ki so že imeli somnolenco in/ali napad nenadnega spanca, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Poleg tega bo pri njih lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravila.

Bolnike s psihiatričnimi ali psihotičnimi motnjami smete zdraviti z dopaminskimi agonisti le po skrbnem pretehtanju razmerja med tveganji in koristmi zdravljenja s tovrstnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki se zaradi Parkinsonove bolezni zdravijo z dopaminskimi agonisti, vključno z zdravilom Ropinirol Mylan, so poročali o pojavu patološke odvisnosti od iger na srečo, povečane spolne sle in hiperseksualnosti.

Zaradi tveganja za pojav hipotenzije priporočamo spremljanje krvnega tlaka pri bolnikih s hudimi srčnožilnimi boleznimi (predvsem pri tistih s koronarno insuficienco), še posebej na začetku zdravljenja.

Sočasne uporabe zdravila Ropinirol Mylan z antihipertenzivi in antiaritmiki niso proučevali. Kot pri drugih dopaminergičnih zdravilih pa je potrebna previdnost pri predpisovanju teh zdravil sočasno z zdravilom Ropinirol Mylan, ker ni znana morebitna nevarnost za pojav hipotenzije, bradikardije ali drugih aritmij.

Zdravila Ropinirol Mylan ne smete uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (kompulzivna potreba po hoji, ki se pojavlja ob jemanju nevroleptikov) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. zaradi ledvične odpovedi, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom lahko pride tudi do paradoksnega poslabšanja simptomov sindroma nemirnih nog, ki se lahko pojavljajo bolj zgodaj (okrepitev) oziroma se ponovno pojavljajo v zgodnjih jutranjih urah (poslabšanje zgodaj zjutraj). Če se to zgodi, še enkrat ocenite zdravljenje in bolniku po potrebi prilagodite odmerke zdravila ali pa mu zdravilo ukinite.

Zdravilo Ropinirol Mylan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Pri njih morate tudi skrbno spremljati morebitne neželene učinke zdravila.

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

Previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju bolnikov s hudimi srčnožilnimi boleznimi je potrebna previdnost (še posebej pri tistih s koronarno insuficienco). Predvsem na začetku zdravljenja je tudi priporočljivo, da jim spremljate krvni tlak zaradi tveganja za pojav ortostatske hipotenzije.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih interakcij med ropinirolom in L-dopo ali domperidonom, zaradi katerih bi bilo potrebno prilagajanje odmerka katerega od teh zdravil, niso opazili.

Nevroleptiki in drugi dopaminski antagonisti, ki delujejo na osrednje živčevje, na primer sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola, zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi.

Pri ženskah, ki so prejemale velike odmerke estrogena, so opazili zvišane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnicah, ki že jemljejo hormonsko nadomestno zdravljenje (HNT), lahko zdravilo Ropinirol Mylan uvedete na običajen način. Če bolnice prenehajo s hormonskim nadomestnim zdravljenjem oziroma ga bodo šele začele jemati med zdravljenjem z zdravilom Ropinirol Mylan, pa bo lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Ropinirol Mylan glede na odziv bolnice na zdravljenje.

Ropinirol se presnavlja predvsem s pomočjo izoencima citokroma P450, CYP1A2. Farmakokinetična študija pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejemali 2 mg odmerke ropinirola trikrat na dan, je pokazala, da se po sočasni uporabi ciprofloksacina vrednost C_{max} za ropinirol poveča za 60 %, vrednost AUC pa za 84 %, zato obstaja potencialno tveganje za neželene učinke. Pri bolnikih, ki že jemljejo zdravilo Ropinirol Mylan, bo pri sočasni uporabi učinkovin, ki zavirajo izoencim CYP1A2 (na primer ciprofloksacina, enoksacina ali fluvoksamina), lahko potrebno zmanjšanje odmerka zdravila Ropinirol Mylan. To velja tudi v primeru ukinitve tovrstnih zdravil.

Farmakokinetična študija pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, katere cilj je bil raziskati medsebojno delovanje med ropinirolom (v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom (substratom izoencima CYP1A2), ni pokazala nikakršnih sprememb v farmakokinetiki bodisi ropinirola ali teofilina.

Znano je, da kajenje inducira presnovo z izoenzimom CYP1A2. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom Ropinirol Mylan preneha kaditi ali začne kaditi, bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravila.

4.6. Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi ropinirola pri nosečnicah.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, zato svetujemo, da bolnice ne jemljejo ropinirola v času nosečnosti, razen če pričakovana korist za nosečnico odtehta morebitno tveganje za plod.

Zdravila Ropinirol Mylan ne smete predpisovati doječim materam, ker lahko zavira nastajanje mleka.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ropinirol Mylan ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavi (oziroma se je pojavila) somnolenca in/ali nenadni napadi spanca, morate opozoriti, da ne smejo voziti ali izvajati opravil, pri katerih bi lahko zaradi zmanjšane pozornosti izpostavljali sebe ali druge ljudi tveganju za resne poškodbe ali celo smrt (npr. upravljanje s stroji). To morajo upoštevati, dokler ne minejo ponavljajoči se napadi nenadnega spanca in somnolence (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so navedeni v nadaljevanju besedila, so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene takole: 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 ($< 1/10.000$), vključno z osamljenimi primeri. Pogosti in občasni učinki so bili običajno določeni na podlagi združenih podatkov o varnosti zdravila iz kliničnih preskušanj in so podani v obliki presežne pojavnosti v primerjavi s placebom, redki in zelo redki neželeni učinki pa so bili običajno določeni na podlagi postmarketinških podatkov in se nanašajo na pogostnost njihovega prijavljanja in ne toliko na njihovo dejansko pogostnost.

Uporaba ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s sindromom nemirnih nog je bil najpogostejši neželeni učinek zdravila slabost (pojavil se je pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili običajno blagi do zmerni in so se pojavljali predvsem na začetku zdravljenja ali po povečanjih odmerka, le malo bolnikov pa je zaradi njih prenehalo sodelovati v kliničnih študijah.

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki zdravila, ki so bili prijavljeni za ropinirol v 12-tedenskih kliničnih preskušanjih $\geq 1,0$ % nad pogostnostjo pri jemanju placeba, ter tisti, ki so bili prijavljeni le občasno, vendar je zanje znano, da so povezani z jemanjem ropinirola.

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, ki so bili prijavljeni v 12-tedenskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s sindromom nemirnih nog (ropinirol n = 309, placebo n = 307)

Psihiatrične motnje	
Pogosti	živčnost
Občasni	zmedenost

Bolezni živčevja	
Pogosti	sinkopa, somnolenca, omotičnost (vključno z vrtoglavico)
Žilne bolezni	
Občasni	položajna hipotenzija, hipotenzija
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	bruhanje, slabost
Pogosti	trebušne bolečine
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	utrujenost

V odprtih dolgoročnih študijah so občasno prijavljali halucinacije.

Med zdravljenjem z ropinirolom lahko pride do paradoksnega poslabšanja simptomov sindroma nemirnih nog, ki se začnejo pojavljati bolj zgodaj (okrepitev) oziroma se ponovno pojavljajo v zgodnjih jutranjih urah (poslabšanje zgodaj zjutraj).

Psihiatrične motnje

Občasni: psihotične reakcije (druge halucinacije), na primer delirij, blodnje, paranoja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi Parkinsonove bolezni z dopaminskimi agonisti, vključno z zdravilom Ropinirol Mylan, (še posebej v velikih odmerkih), so poročali o znakih patološke odvisnosti od iger na srečo, povečane spolne sle in hiperseksualnosti, ki pa so bili običajno reverzibilni po zmanjšanju odmerka ali po ukinitvi zdravila.

Uporaba zdravila v študijah monoterapije:

Pogosti: halucinacije

Uporaba zdravila v študijah adjuvantne terapije:

Pogosti: zmedenost, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: omotičnost (vključno z vrtoglavico)

Občasni: pretirana somnolenca čez dan, napadi nenadnega spanca

Zdravilo Ropinirol Mylan je povezano s pojavom somnolence in njegova uporaba je občasno združena s pretirano somnolenco čez dan in z napadi nenadnega spanca.

Uporaba zdravila v študijah monoterapije:

Zelo pogosti: somnolenca, sinkopa

Uporaba zdravila v študijah adjuvantne terapije:

Zelo pogosti: diskinezija, somnolenca

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija, položajna hipotenzija

Hipotenzija ali položajna hipotenzija je redko huda.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: slabost

Pogosti: zgaga

Uporaba zdravila v študijah monoterapije:

Pogosti: bruhanje, trebušne bolečine

Uporaba zdravila v študijah adjuvantne terapije:

Zelo pogosti: slabost

Pogosti: zgaga

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogostnost ni znana: jetrne reakcije, povečane vrednosti jetrnih encimov

Splošne težave

Uporaba zdravila v študijah monoterapije:

Pogosti: edem nog

4.9. Preveliko odmerjanje

Predvidevamo, da bi bili morebitni simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani predvsem z dopaminergično aktivnostjo.

Tovrstne simptome lahko lajšamo z ustreznim zdravljenjem z dopaminskimi antagonisti, na primer z nevroleptikom ali z metoklopramidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiparkinsoniki, agonisti dopamina.

Oznaka ATC: N04BC04.

Parkinsonova bolezen

Ropinirol je neergolinski agonist dopamina in lajša simptome njegovega pomanjkanja, ki je značilno za Parkinsonovo bolezen, saj spodbuja dopaminske receptorje v striatumu.

Zaradi svojega delovanja na hipotalamus in hipofizo ropinirol tudi zavira izločanje prolaktina.

Sindrom nemirnih nog

Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski agonist dopaminskih receptorjev D2/D3, ki spodbuja striatne dopaminske receptorje.

Klinična učinkovitost

Zdravilo Ropinirol Mylan smete predpisovati le bolnikom z zmernim do hudim idiopatskim sindromom nemirnih nog, ki ga običajno ugotovimo pri bolnikih z nespečnostjo ali hudimi motnjami v udih.

V 12-tedenskih študijah učinkovitosti zdravila so bolnike s sindromom nemirnih nog naključno razporedili v dve skupini: ena je prejela ropinirol in druga placebo. Učinke na oceno po lestvici IRLS v 12. tednu so primerjali s stanjem na začetku študije. Srednji odmerek ropinirola za zdravljenje bolnikov z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog je bil 2,0 mg/dan. V kombinirani analizi izsledkov štirih 12-tedenskih študij pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog je znašala korigirana razlika v spremembi zaradi zdravljenja od začetne skupne ocene po lestvici IRLS v 12. tednu zadnjega izvedenega opazovanja (Last Observation Carried Forward - LOCF) pri skupini bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti, -4,0 točke (95 % IZ -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; vrednosti srednjih

ocen IRLS LOCF na začetku in v 12. tednu zdravljenja pa so bile: 28,4 in 13,5 za ropinirol ter 28,2 in 17,4 za placebo).

V 12-tedenski, s placebom nadzorovani polisomnografski študiji pri bolnikih s sindromom nemirnih nog so proučevali učinke zdravljenja z ropinirolom na periodične gibe nog med spanjem. Ugotovili so statistično značilno razliko v periodičnih gibih nog med spanjem med ropinirolom in placebom v spremembi od začetka študije do 12. tedna.

Čeprav zadostni podatki za ustrezno potrditev dolgoročne učinkovitosti ropinirola pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso na voljo (glejte poglavje 4.2), pa so imeli v neki 36-tedenski študiji tisti bolniki, ki so še naprej jemali ropinirol, bistveno manjšo pogostnost ponovitev bolezni od bolnikov, ki so bili uvrščeni v skupino za prejemanje placeba (33 % v primerjavi z 58 %, $p = 0,0156$).

Kombinirana analiza podatkov od bolnikov z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog v štirih 12-tedenskih, s placebom nadzorovanih študijah je pokazala, da so bolniki, zdravljeni z ropinirolom, poročali o bistvenem izboljšanju stanja v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo, kar zadeva parametre lestvice zdravstvenih izidov glede spanja (Medical Outcome Study Sleep Scale) (ocene v razponu od 0 do 100, razen količine spanja). Korigirane razlike med obema vrstama zdravljenja (ropinirol in placebo) so bile naslednje: motnje spanja (-15,2, 95 % IZ -19,37, -10,94; $p < 0,0001$), količina spanja (0,7 ur, 95 % IZ 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), zadostnost spanja (18,6, 95 % IZ 13,77, 23,45; $p < 0,0001$) in somnolenca čez dan (-7,5, 95 % IZ -10,86, -4,23; $p < 0,0001$).

Ni izključena možnost, da bo prišlo po ukinitvi zdravljenja z ropinirolom do povratnega učinka (t.i. povratni učinek po zaključku zdravljenja). Čeprav so bile v kliničnih preskušanjih povprečne skupne ocene na lestvici IRLS 7 do 10 dni po ukinitvi zdravila večje pri bolnikih, ki so jemali ropinirol, kot pri tistih, ki so jemali placebo, pa pri bolnikih, ki so jemali ropinirol, jakost simptomov po ukinitvi zdravila na splošno ni presegla začetnih ocen.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov bele rase.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna absorpcija ropinirola je hitra. Njegova biološka uporabnost je približno 50 % (od 36 do 57 %), njegova povprečna največja koncentracija pa je dosežena po mediani vrednosti časa 1,5 ur po zaužitju odmerka.

Porazdelitev

Vezava ropinirola na plazemske beljakovine je majhna (od 10 do 40 %).

V skladu s svojo veliko lipofilnostjo ima ropinirol velik porazdelitveni volumen (srednja vrednost 6,7 l/kg, razpon od 3,4 do 19,5 l/kg) in se iz sistemskega krvnega obtoka odstranjuje s povprečno razpolovno dobo izločanja približno 6 ur (razpon od 3,4 do 10,2 h). Njegov navidezni peroralni očistek znaša 58,7 l/h (razpon od 18,5 do 132 l/h).

Presnova

Za oksidativno presnovo ropinirola je odgovoren predvsem izoencim citokroma P450, CYP1A2. Ropinirol se izloča večinoma s sečem v obliki presnovkov. Njegov poglavitni presnovek v živalskih modelih dopaminergičnih funkcij je bil najmanj 100-krat šibkejši od učinka samega ropinirola.

Izločanje

Opazili so veliko variabilnost farmakokinetičnih parametrov med posamezniki in tudi povečanje sistemske izpostavljenosti ropinirolu (vrednosti C_{max} in AUC) ob povečevanju odmerka v okviru razpona terapevtskih odmerkov je bilo sorazmerno pri enkratni uporabi zdravila.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za samice, so ugotovili zmanjšanje telesne mase ploda pri odmerku 60 mg/kg/dan (kar približno ustreza vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi), povečano pogostnost smrti ploda pri odmerku 90 mg/kg/dan (približno 2-kratnik vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) in malformacije prstov pri odmerku 150 mg/kg/dan (približno 3-kratnik vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi). Pri podganah ni bilo teratogenih učinkov pri odmerku 120 mg/kg/dan (približno 2,5-kratnik vrednosti AUC pri največjem odmerku za ljudi) in tudi pri kuncih ni bilo znakov vpliva na razvoj.

Toksikologija

Profil toksičnosti zdravila je odvisen predvsem od farmakološkega delovanja ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, zmanjšanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in salivacija. Samo pri albedo podganah so v dolgoročni študiji z velikimi odmerki zdravila (50 mg/kg/dan) opazili degeneracijo mrežnice, ki pa je bila verjetno povezana s povečano izpostavljenostjo teh živali svetlobi.

Genotoksičnost

Pri običajni seriji testov *in vitro* ter *in vivo* niso opazili genotoksičnosti zdravila.

Kancerogenost

V dvehletnih študijah pri miših in podganah z odmerki do 50 mg/kg/dan niso opazili znakov za kakršnekoli kancerogene učinke zdravila pri miših, pri podganah pa sta bili edini z ropinirolom povezani leziji hiperplazija Leydigovih celic in adenom testisov kot posledica hipoprolaktinemičnega učinka ropinirola. Omenjene lezije pa štejejo za vrstno specifičen učinek in ne pomenijo tveganja za ljudi pri klinični uporabi ropinirola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza,
laktoza monohidrat,
premrežen natrijev karmelozat,
hipromeloza,
magnezijev stearat.

Filmska obloga:

1 mg:

hipromeloza
makrogol 400
železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

2 mg:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večodmerni HDPE vsebniki z za otroke varno zaporko (PP).

Vsebnik s silikagelom.

Ropinirol Mylan 1 mg: 21, 84 in 126 filmsko obloženih tablet

Ropinirol Mylan 2 mg: 21, 84 in 126 filmsko obloženih tablet

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

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

5363-I-456/11 1 mg, 21 tablet

5363-I-457/11 1 mg, 84 tablet

5363-I-458/11 2 mg, 21 tablet

5363-I-459/11 2 mg, 84 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

03.12.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.09.2008