

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirol Neuraxpharm 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2 mg ropinirolu (jako 2,28 mg ropinirol-hydrochloridu).

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg ropinirolu (jako 4,56 mg ropinirol-hydrochloridu).

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 8 mg ropinirolu (jako 9,12 mg ropinirol-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg obsahuje 1,71 mg laktózy.

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg jsou růžové, kulaté, bikonvexní tablety

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg jsou světle hnědé, oválné, bikonvexní tablety

Ropinirol Neuraxpharm 8 mg jsou červené, oválné, bikonvexní tablety

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba Parkinsonovy nemoci u dospělých.

Ropinirol je účinný v časném stadiu nemoci u pacientů, u nichž je nutné zahájit terapii dopaminergními látkami.

Podává-li se současně s levodopou jako adjuvantní léčba, zvyšuje její účinek včetně kontroly efektu „on-off“ fluktuace a efektu „end of dose“ spojených s chronickým užíváním levodopy a umožňuje redukci denní dávky levodopy.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pokud se pacient převádí z terapie jiným dopaminovým agonistou na terapii ropinirolem, má být tato látka postupně vysazována podle doporučení držitele rozhodnutí o registraci ještě před tím, než se zahájí léčba ropinirolem.

Dávkování je vždy individuální. Určuje se postupnou titrací takové dávky, která bude dostatečně účinná a zároveň dobře tolerovaná.

Pokud se u pacientů objeví omezující ospalost při jakékoli dávce, je třeba dávku postupně snižovat. Pokud je nutné dávkování postupně snížit z důvodu výskytu jiných nežádoucích účinků, je následně možné, po vymizení těchto nežádoucích účinků, dávku opět postupně zvyšovat.

## Dospělí

### Zahájení léčby

Dávku je třeba titrovat podle individuální klinické odpovědi.

Doporučenou počáteční dávkou jsou 2 mg podávané jedenkrát denně po dobu jednoho týdne. Pak může být tato dávka zvyšována každý týden o 2 mg až na dávku 8 mg podávanou jedenkrát denně ve čtvrtém týdnu.

Při titraci dávkování by se v prvních 4 týdnech terapie mělo postupovat podle následujícího schématu:

	Zahájení léčby			
Týden	1	2	3	4
Celková denní dávka (mg)	2	4	6	8

### Terapeutický režim

Pokud není po počáteční titraci dávky (viz výše) dosažena nebo udržována dostatečná kontrola symptomů, může být denní dávka podle potřeby zvyšována v týdenních či dvoutýdenních intervalech až o 4 mg. Dávku lze upravovat v závislosti na terapeutické odpovědi. Dávka může být zvýšena maximálně na 24 mg podávaných jedenkrát denně.

Bezpečnost a účinnost dávek nad 24 mg/den nebyla stanovena.

Pokud se Ropinirol Neuraxpharm používá jako adjuvantní terapie k levodopě, může být dávka levodopy v závislosti na klinické odpovědi postupně snižována, jak vyplývá z klinických studií, přibližně o 30 % celkové dávky. U pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí, kteří užívají ropinirol v kombinaci s levodopou, se mohou během iniciační titrace dávky ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížením dávky levodopy lze dyskineze zlepšit (viz bod 4.8).

Vysazování ropinirolu se provádí (stejně jako u jiných dopaminových agonistů) tak, že se postupně, vždy po 1 týdnu, snižuje velikost denních dávek (viz bod 4.4).

Pokud je léčba přerušena na 1 den nebo více dní, má se znovu iniciovat titrací dávky, jak je uvedeno výše.

### Převedení z tablet s okamžitým uvolňováním na tablety s prodlouženým uvolňováním

Pacienti mohou být převedeni z užívání tablet s okamžitým uvolňováním (užívání 3x denně) na užívání tablet s prodlouženým uvolňováním (užívání 1x denně) ze dne na den. Dávka přípravku Ropinirol Neuraxpharm má vycházet z celkové denní dávky ropinirolu s okamžitým uvolňováním, kterou pacient užíval. V následující tabulce jsou uvedeny celkové denní dávky ropinirolu s okamžitým uvolňováním a doporučené dávky přípravku Ropinirol Neuraxpharm, na které mají být pacienti převedeni.

<b>tablety s okamžitým uvolňováním</b> <b>celková denní dávka (mg)</b>	<b>tablety s prodlouženým uvolňováním,</b> <b>celková denní dávka (mg)</b>
---	---

0,75 - 2,25	2,0
3,0 - 4,5	4,0
6,0	6,0
7,5 – 9,0	8,0
12,0	12,0
15,0 – 18,0	16,0
21,0	20,0
24,0	24,0

Po převedení na přípravek Ropinirol Neuraxpharm se může dávkování upravit v závislosti na terapeutické odpovědi (viz výše Zahájení léčby a Terapeutický režim).

### **Starší pacienti**

Ačkoli se u pacientů ve věku 65 let a starších snižuje clearance ropinirolu, lze u starších pacientů dávky ropinirolu titrovat obvyklým způsobem.

### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost ropinirolu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Podávání přípravku Ropinirol Neuraxpharm dětem a dospívajícím do 18 let nedoporučuje.

### **Porucha funkce ledvin**

U pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/min), nebyla pozorována změna clearance ropinirolu, proto není nutné u těchto pacientů upravovat dávkování.

Ve studii s pacienty v terminální fázi renálního onemocnění (pacienti na hemodialýze), kteří užívali ropinirol, se ukázalo, že dávkování je třeba upravit následovně:

Doporučená počáteční dávka přípravku Ropinirol Neuraxpharm je 2 mg jednou denně. Další zvyšování dávek se provádí na základě snášenlivosti a účinnosti. U pacientů, kteří podstupují dialýzu pravidelně, je maximální doporučená dávka 18 mg/den. Po dialýze není třeba dávkování upravovat.

Použití ropinirolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min) bez pravidelné dialýzy nebylo hodnoceno.

### **Porucha funkce jater**

Podávání ropinirolu pacientům s poruchou funkce jater nebylo studováno. Proto se pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater nedoporučuje ropinirol podávat.

#### Způsob podání

##### Perorální podání

Ropinirol Neuraxpharm se užívá jedenkrát denně, každý den ve stejnou dobu.

Tablety lze užívat společně s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tablety přípravku Ropinirol Neuraxpharm se musí spolknout celé. Nesmí se žvýkat, drtit ani dělit.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Z důvodu farmakologického účinku ropinirolu je nutné pacienty se závažným kardiovaskulárním onemocněním pečlivě sledovat. Zvláště na začátku léčby se doporučuje sledovat krevní tlak pro možné riziko vzniku posturální hypotenze.

Ropinirol je účinný v časném stadiu nemoci u pacientů, u nichž je nutné zahájit terapii dopaminergními látkami. Podává-li se současně s levodopou jako adjuvantní léčba, zvyšuje její účinek včetně kontroly efektu “on-off” fluktuace a efektu “end of dose” spojených s chronickým užíváním levodopy a umožňuje redukci denní dávky levodopy.

Z důvodu farmakologického účinku ropinirolu je nutné pacienty se závažným kardiovaskulárním onemocněním (především s koronární insuficiencí) pečlivě sledovat. Zvláště na začátku léčby se doporučuje sledovat krevní tlak kvůli možnému riziku vzniku posturální hypotenze.

Užívání ropinirolu byl spojováno s výskytem somnolence a s epizodami náhlého nástupu spánku, zvláště u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez uvědomění si ospalosti nebo bez předcházejících varovných příznaků, byl u pacientů hlášen méně často. Pacienti, pokud užívají ropinirol, musí být o tomto informováni a musí jim být doporučeno, aby si procvičovali pozornost při řízení vozidel nebo obsluhování strojů. Pacienti, u nichž se objevila somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení vozidel nebo obsluhy strojů. Kromě toho je nutné zvážit redukci dávky nebo ukončení léčby.

Pacienti se závažnými psychotickými poruchami v anamnéze mají být léčeni agonisty dopaminu pouze tehdy, pokud prospěch z léčby převáží nad možnými riziky.

#### Impulzivní poruchy (Impulse control disorder, ICD)

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně přípravku Ropinirol Neuraxpharm se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitěho a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, má se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

#### Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém vysazení dopaminergní terapie byly hlášeny příznaky naznačující neuroleptický maligní syndrom. Proto se doporučuje léčbu omezovat postupně (viz bod 4.2).

V některých případech se na rozvoji poruch podílely i další faktory, jako je kompulzivní chování v anamnéze nebo souběžná dopaminergní léčba.

V průběhu léčby ropinirolem bylo pozorováno paradoxní zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou popisované jako augmentace (časnější nástup obtíží, zvětšení intenzity obtíží, nebo rozšíření příznaků na dříve nezasažené končetiny) nebo opětovný výskyt příznaků v časných ranních hodinách (early morning rebound). Pokud se tyto příznaky objeví, je třeba přehodnotit léčbu ropinirolem a je vhodné zvážit úpravu dávkování nebo přerušeni léčby.

Tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Ropinirol Neuraxpharm jsou navrženy tak, aby uvolňovaly lék po dobu 24 hodin. Pokud dojde ke zrychlení gastrointestinální pasáže, hrozí riziko nekompletního uvolnění léku a zbytky léku se mohou objevit ve stolici.

#### Abstinenční syndrom při vysazení agonistů dopaminu (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS byl hlášen u agonistů dopaminu, včetně ropinirolu (viz bod 4.8). Při ukončování léčby u pacientů s Parkinsonovou chorobou je třeba ropinirol vysazovat postupně (viz bod 4.2). Omezené údaje naznačují, že pacienti s impulzivními poruchami (impulse control disorders) a pacienti užívající vysokou denní dávku a/nebo vysoké kumulativní dávky agonistů dopaminu, mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje DAWS. Abstinenční příznaky mohou zahrnovat apatii, anxieta, depresi, únavu, pocení a bolest a nereagují na levodopu. Před snižováním dávky a ukončením léčby ropinirolem musí být pacienti informováni o možných abstinenčních příznacích. V průběhu snižování dávky a při

ukončování léčby mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinčních příznaků lze zvážit dočasné opětovné podání ropinirolu v nejnižší účinné dávce.

### Halucinace

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem při léčbě dopaminovými agonisty a levodopou. Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu halucinací.

### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ropinirol Neuraxpharm 2 mg obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Ropinirol Neuraxpharm 4 mg obsahuje barvivo hlinitý lak oranžové žluti, které může způsobit alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Neuroleptika a jiní centrálně působící antagonisté dopaminu, jako například sulpirid nebo metoklopramid, mohou snižovat účinek ropinirolu, a proto je třeba se vyhnout současnému podávání těchto látek.

Mezi ropinirolem a L-dopou nebo domperidonem nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce, které by vyžadovaly úpravu dávkování zmíněných přípravků. Nebyly pozorovány ani interakce mezi ropinirolem a dalšími léčivy, která jsou běžně používána při léčení Parkinsonovy nemoci.

Při současném podávání ropinirolu a digoxinu pacientům s Parkinsonovou nemocí nebyly prokázány interakce, které by vyžadovaly úpravu dávkování.

Ropinirol je metabolizován především izoenzymem CYP1A2 ze systému cytochromu P450. Ve farmakokinetické studii provedené u pacientů s Parkinsonovou nemocí se zjistilo, že ciprofloxacin zvyšoval hodnoty  $C_{max}$  a AUC ropinirolu o 60 % respektive 84 % s možným rizikem nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu může být u pacientů, kteří jsou již léčení ropinirolem, nutná úprava dávky ropinirolu, pokud jim byly zavedeny nebo vysazeny léky známé tím, že inhibují CYP1A2, například ciprofloxacin, enoxacin nebo fluvoxamin.

Ve studii provedené u pacientů s Parkinsonovou nemocí zaměřené na farmakokinetickou interakci mezi ropinirolem a theofylinem, substrátem pro CYP1A2, se zjistilo, že ve farmakokinetice ropinirolu ani theofylinu nedošlo k žádným změnám. Z tohoto důvodu se neočekávají změny ve farmakokinetice ropinirolu ani při jeho kombinaci s ostatními substráty enzymu CYP1A2.

Při podávání vysokých dávek estrogenů byla pozorována zvýšená koncentrace ropinirolu v plazmě. U pacientek, u nichž již byla zahájena hormonální substituční terapie (HRT), může být užívání ropinirolu zahájeno podle doporučeného schématu. Pokud se však HRT přeruší nebo zahájí během užívání ropinirolu, může být nutná úprava dávkování.

Nejsou k dispozici informace o možné interakci mezi ropinirolem a alkoholem. Stejně jako u jiných centrálně působících léčiv by měl být pacient varován před současným podáváním ropinirolu a alkoholu.

Je známo, že kouření indukuje metabolismus CYP1A2. Proto bude pacientům, kteří během léčby ropinirolem přestali nebo začali kouřit, zřejmě nutné upravit dávku.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Těhotenství

Adekvátní kontrolované studie s ropinirolem u těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3). Nedoporučuje se podávat ropinirol v průběhu těhotenství, pokud potenciální benefit pro matku nepřevyší možné riziko pro plod. Plazmatické hladiny ropinirolu se mohou v průběhu těhotenství postupně zvyšovat (viz bod 5.3).

## Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování ropinirolu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Ropinirol byl detekován v mateřském mléce potkanů (viz bod 5.3). Protože ropinirol může inhibovat laktaci, neměl by být podáván v průběhu kojení.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích ropinirolu na lidskou plodnost. U potkanů byl ve studiích zkoumajících samičí plodnost pozorován vliv na implantaci (viz bod 5.3). U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí plodnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se vlivu ropinirolu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti by však měli být upozorněni na možnost výskytu somnolence a závratí (včetně vertiga) na počátku léčby.

Pacienti by měli být informováni o velmi vzácných případech náhlého nástupu spánku bez jakýchkoli předcházejících varovných příznaků nebo bez zřejmé denní ospalosti (viz bod 4.8), které lze primárně pozorovat u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Pacienty je třeba poučit, že jejich bezpečí i bezpečí ostatních je vystaveno riziku, že se toto může přihodit při řízení nebo obsluze strojů. Pokud se u pacientů rozvine významná denní spavost nebo epizody náhlého spánku během aktivit, které vyžadují aktivní pozornost, měli by být pacienti poučeni, aby neřídili dopravní prostředky a vyvarovali se dalších potenciálně nebezpečných aktivit.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v tabulkách níže podle indikace a lékové formy. Celkový profil bezpečnosti ropinirolu shrnuje nežádoucí účinky všech lékových forem a indikací na základě údajů z klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence výskytu je klasifikována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), včetně izolovaných hlášení, a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### **Údaje získané z klinických studií**

V následujících tabulkách jsou uvedeny nežádoucí účinky častěji hlášené v klinických studiích po podávání ropinirolu než po placebo nebo ty, které byly hlášeny s výskytem vyšším nebo srovnatelným s porovnávaným přípravkem.

Pokud není uvedeno jinak, byly údaje uvedené v tabulce níže pozorovány u přípravků s okamžitým i prodlouženým uvolňováním.

	<u>Použití v monoterapii</u>	<u>Použití v adjuvantní terapii</u>
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Časté	Halucinace	Halucinace, stavy zmatenosti <sup>1</sup>

<i>Poruchy nervového systému</i>		
Velmi časté	Somnolence, synkopa <sup>1</sup>	Dyskineze <sup>3</sup>
Časté	Závrať (včetně vertiga)	Somnolence <sup>2</sup> , závrať (včetně vertiga)
<i>Cévní poruchy</i>		
Časté		Posturální hypotenze <sup>2</sup> , hypotenze <sup>2</sup>
Méně časté	Posturální hypotenze <sup>2</sup> , hypotenze <sup>2</sup>	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea	
Časté	Bolest břicha <sup>1</sup> , zvracení <sup>1</sup> , dyspepsie <sup>1</sup> , zácpa <sup>2</sup>	Nauzea, zácpa <sup>2</sup>
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Časté	Periferní edém (včetně otoku nohou)	Periferní edém <sup>2</sup>
Není známo	Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie, anxiety, deprese, únavy, pocení a bolesti <sup>4</sup>	
<sup>1</sup> Údaje z klinických studií s přípravkem s <i>okamžitým uvolňováním</i> <sup>2</sup> Údaje z klinických studií s přípravkem s <i>prodlouženým uvolňováním</i> <sup>3</sup> U pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí se mohou během iniciační titrace dávky ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížením dávky levodopy lze dyskineze zmírnit (viz bod 4.2). <sup>4</sup> Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty Při snížení dávky nebo vysazení dopaminových agonistů, včetně ropinirolu, se mohou vyskytnout nemotorické nežádoucí účinky (viz bod 4.4).		

### Údaje z postmarketingového sledování

<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Velmi vzácné	Hypersenzitivní reakce (zahrnující kopřivku, angioedém, kožní vyrážku a svědění)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Méně časté	Psychotické reakce (jiné než halucinace) včetně bludů, paranoi, deliria. Impulzivní poruchy, zvýšení libida a hypersexualita, patologické hráčství, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz bod 4.4). Agresivita*

Není známo	Dopaminergní dysregulační syndrom
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Náhlý nástup spánku†
Velmi vzácné	Nadměrná somnolence
<i>Cévní poruchy</i>	
Časté	Hypotenze, posturální hypotenze**
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Méně časté	Škytavka
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Není známo	Spontánní erekce penisu
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Není známo	Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie, anxiety, deprese, únavy, pocení a bolesti***
<p>*Agresivita souvisela s psychotickými reakcemi a kompulsivními symptomy.</p> <p>†Během postmarketingového sledování nežádoucích účinků ropinirolu byl u pacientů trpících Parkinsonovou nemocí velmi vzácně hlášen výskyt nadměrné somnolence a náhlý nástup spánku (podobně jako při léčbě jinými dopaminergními léky). Pacienti, u nichž dochází k náhlému nástupu spánku, nemohou odolat nutkání spát a nemusí si být vědomi jakékoli únavy, která by předcházela usnutí. Podle dostupných údajů došlo po redukci dávky nebo po vysazení léku ve všech případech k nápravě stavu. V mnoha případech pacienti současně dostávali léky s potenciálně sedativními účinky.</p> <p>** Podobně jako při léčbě jinými agonisty dopaminu, byl při léčbě ropinirolem pozorován výskyt hypotenze včetně posturální hypotenze.</p> <p>*** Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty.</p> <p>Při snížení dávky nebo vysazení dopaminových agonistů, včetně ropinirolu, se mohou vyskytnout nemotorické nežádoucí účinky (viz bod 4.4).</p>	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

Symptomy předávkování ropinirolem souvisejí s dopaminergní aktivitou přípravku.

### **Terapie**

Tyto symptomy mohou být zmírněny podáváním vhodných antagonistů dopaminu, jako jsou např. neuroleptika nebo metoklopramid.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, agonisté dopaminu

ATC kód: N04BC04.

### Mechanismus účinku

Ropinirol je silné antiparkinsonikum, které patří do skupiny neergolinových agonistů D2/D3 dopaminu.

Parkinsonova nemoc je charakterizována poklesem dopaminu v nigrostriálním systému. Ropinirol snižuje projevy nedostatku dopaminu stimulací dopaminergních receptorů ve striatu.

### Farmakodynamické účinky

Ropinirol působením na hypothalamus a hypofýzu inhibuje sekreci prolaktinu.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Dvojitě zaslepená, 36týdenní, zkrížená studie probíhající ve třech obdobích provedená se 161 pacienty s časnou fází Parkinsonovy nemoc (SK&F-101468\168) porovnávala účinnost a bezpečnost tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním a tablet ropinirolu s okamžitým uvolňováním v monoterapii a prokázala non-inferioritu při použití tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním v porovnání s terapií tabletami s okamžitým uvolňováním při hodnocení primárního cílového parametru účinnosti, tj. léčebného rozdílu ve změně od vstupu do studie na základě skóre motorického vyšetření UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (bylo definováno tříbodové rozpětí non-inferiority pro skóre motorického vyšetření UPDRS). Upravený střední rozdíl léčby mezi tabletami ropinirolu s prodlouženým uvolňováním a tabletami s okamžitým uvolňováním v ovlivnění primárního ukazatele účinnosti studie byl -0,7 bodu (95% IS: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Po převedení z užívání tablet ropinirolu s okamžitým uvolňováním na tablety ropinirolu s prodlouženým uvolňováním ze dne na den nedošlo ke zhoršení profilu nežádoucích účinků a méně než 3 % pacientů vyžadovala úpravu dávkování (zvýšení o jednu hladinu v dávkovacím schématu).

Dvojitě zaslepená, 24týdenní, placebem kontrolovaná, paralelní studie hodnotila účinnost a bezpečnost tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním v adjuvantní terapii u pacientů s Parkinsonovou nemocí, jejichž stav nebyl optimálně kontrolován levodopou (SK&F-101468\169) a prokázala klinicky relevantní a statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem při hodnocení primárního cílového parametru účinnosti, tj. změny od vstupu do studie v „awake time off“ (tj. čas strávený ve stavu špatné pohyblivosti) (upravený střední rozdíl v léčbě byl -1,7 hodin (95% IS: [-2,34; -1,09], p<0,0001).

Pravděpodobnost, že pacient léčený tabletami ropinirolu s prodlouženým uvolňováním bude reagovat na léčbu podle škály globálního zlepšení CGI, byla 4x větší než u pacienta s placebem (tablety ropinirolu s prodlouženým uvolňováním 42 %: tablety ropinirolu s okamžitým uvolňováním 14 %) (odds ratio 4,4 (95 % CI: [2,63; 7,20], p<0,001). Pravděpodobnost, že pacient léčený tabletami ropinirolu s prodlouženým uvolňováním bude reagovat na léčbu, v ovlivnění složeného koncového parametru účinnosti vyjádřeného 20% snížením dávky levodopy a 20% poklesem „off“ stavu od vstupu do studie, byla rovněž více než 4násobná ve srovnání s pacientem s placebem (tablety ropinirolu s prodlouženým uvolňováním 54 %: tablety ropinirolu s okamžitým uvolňováním 20 %) (odds ratio 4,3 (95 % CI: [2,73; 6,78], p<0,001), zatímco šance pacienta léčeného tabletami ropinirolu s prodlouženým uvolňováním, že bude vyžadovat znovuzavedení léčby levodopou po snížení dávky, byla 5násobně nižší než u pacienta s placebem (tablety ropinirolu s prodlouženým uvolňováním 7 %: tablety ropinirolu s okamžitým uvolňováním 28 %) (odds ratio 0,2 (95 % CI: [0,09; 0,34], p<0,001).

Toto zjištění bylo podpořeno klinicky a statisticky významnou superioritou nad placebem v sekundárních parametrech účinnosti, tj. změnou od vstupu do studie v celkovém „awake time on“ (tj. čas strávený ve stavu dobré pohyblivosti) (+1,7 hodin (95 % IS: [1,06; 2,33], p<0,0001) a v celkovém „awake time on“ bez obtěžujících dyskinez (+1,5 hodin (95 % IS: [0,85; 2,13], p<0,0001). Důležité je, že od vstupu do studie nebylo zjištěno žádné zvýšení v „awake time on“ s obtěžujícími dyskinezami, a to ani na základě údajů z denních karet, ani z údajů UPDRS skóre.

Ve 24. týdnu byla střední dávka zkoušeného přípravku 18,8 mg/den u ropinirolu s prodlouženým uvolňováním a 20,0 mg/den ekvivalentu placeba.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ropinirolu je konzistentní mezi zdravými dobrovolníky, pacienty s Parkinsonovou nemocí i pacienty s RLS (restless leg syndrome).

U všech lékových forem (IR= *přípravek s okamžitým uvolňováním*, PR= *přípravek s prodlouženým uvolňováním* i CR= *přípravek s řízeným uvolňováním*) byla pozorována výrazná interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů. Biologická dostupnost ropinirolu je u všech lékových forem (IR, PR i CR) přibližně 50 % (36 – 57 %).

### Absorpce

Po perorálním podání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním se plazmatické koncentrace zvyšují pomalu, přičemž  $C_{max}$  se dosáhne průměrně za 6 hodin.

Ve steady-state studii, ve které obdrželi pacienti s Parkinsonovou nemocí jedenkrát denně 12 mg ropinirolu s prodlouženým uvolňováním, zvýšilo jídlo s vysokým obsahem tuků celkovou expozici ropinirolu, což se projevilo průměrně 20% zvýšením AUC a průměrně 44% zvýšením  $C_{max}$  a prodloužením  $T_{max}$  o 3 hodin. Nicméně ve studiích, které prokazovaly bezpečnost a účinnost ropinirolu s prodlouženým uvolňováním byli pacienti instruováni, aby užívali ropinirol nezávisle na jídle.

### Distribuce

Vazba ropinirolu na plazmatické bílkoviny je nízká (10 - 40 %). V souladu se svojí vysokou lipofilitou vykazuje ropinirol velký distribuční objem (přibližně 7 l/kg).

### Biotransformace

Ropinirol je převážně metabolizován působením izoenzymu CYP1A2 a jeho metabolity jsou eliminovány zejména močí. Hlavní metabolit je na zvířecích modelech, ve kterých byla hodnocena dopaminergní funkce, přinejmenším 100krát méně účinný než ropinirol.

### Eliminace

Ropinirol je ze systémové cirkulace eliminován s průměrným eliminačním poločasem přibližně 6 hodin.

Zvýšení systémové expozice vůči ropinirolu ( $C_{max}$  a AUC) je v rozsahu terapeutických dávek přibližně lineární. Po jednorázovém a opakovaném perorálním podání není pozorována žádná změna v perorální clearance ropinirolu.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Perorální clearance ropinirolu je u starších pacientů (65 let a starších) snížena přibližně o 15 % ve srovnání s mladšími pacienty. U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s Parkinsonovou nemocí a s mírou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky ropinirolu.

U pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin, kteří podstupují pravidelnou hemodialýzu, byla perorální clearance ropinirolu snížena přibližně o 30 %. Doporučená maximální dávka je omezena na 18 mg/den (viz bod 4.2).

#### *Těhotenství*

Fyziologické změny v těhotenství (včetně snížení aktivity CYP1A2) postupně mohou vést ke zvýšení systémové expozice ropinirolu u matky (dosažení přibližně dvojnásobného zvýšení během třetího trimestru na základě fyziologického farmakokinetického modelu).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U laboratorních zvířat nezpůsobil ropinirol žádné příznaky závažné nebo ireverzibilní toxicity při dávkách 15 mg/kg (opice), 20 mg/kg (myši) ani 50 mg/kg (potkani); 0,9; 0,4 a 2,8násobek (u Parkinsonovy nemoci) nebo 8,8; 3,5 a 27násobek (u syndromu neklidných nohou) průměrné AUC u člověka při maximální doporučené dávce. Toxikologický profil léčiva je zásadně určen jeho farmakologickým účinkem (změny chování, hypoprolaktinemie, snížení krevního tlaku a srdeční frekvence, ptóza a salivace).

### **Genotoxicita**

Genotoxicita nebyla v obvyklém souboru *in vitro* a *in vivo* testů pozorována.

### **Kancerogenita, mutagenita**

Ve dvouletých studiích provedených na myších a potkanech v dávkách až 50 mg/kg nebyl u myši prokázán kancerogenní účinek. U potkanů byly jedinými lézemi souvisejícími s ropinirolem hyperplazie Leydigových buněk a testikulární adenom, které byly vyvolány hypoprolaktinemickým účinkem ropinirolu. Tyto léze se považují za druhově specifický jev a nepředstavují nebezpečí s ohledem na klinické používání ropinirolu.

### **Reprodukční toxicita**

Ve studiích fertility na potkanech byly pozorovány účinky na implantaci způsobené účinky ropinirolu na prolaktin (snížení hladiny prolaktinu). U člověka je pro implantaci u žen zásadní choriový gonadotropin (ne prolaktin). U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí plodnost.

#### *Parkinsonova nemoc*

Podávání ropinirolu březím samicím potkanů v dávkách toxických pro samici vedlo ke snížení hmotnosti plodu po dávce 60 mg/kg, zvýšení počtu fetálních úmrtí po dávce 90 mg/kg a malformacím prstů po dávce 150 mg/kg [3,4; 5,1 a 8,5násobek průměrné AUC při maximální doporučené dávce u člověka]. Po dávce 120 mg/kg (6,8násobek průměrné AUC u člověka při maximální doporučené dávce) nebyl prokázán teratogenní účinek u potkanů, ani nebylo zaznamenáno, že by došlo k ovlivnění organogeneze u králíků při samostatném podání 20 mg/kg (9,5násobek průměrné  $C_{max}$  u člověka při maximální doporučené dávce). Nicméně při dávce ropinirolu 10 mg/kg (4,8násobek průměrné  $C_{max}$  u člověka při maximální doporučené dávce) podávané králíkům v kombinaci s perorální L-dopou byl zaznamenán vyšší výskyt a závažnost malformací prstů než u samotné L-dopy.

#### *Syndrom neklidných nohou*

Podávání ropinirolu březím samicím potkanů v dávkách toxických pro samici vedlo ke snížení hmotnosti plodu po dávce 60 mg/kg, zvýšení počtu fetálních úmrtí po dávce 90 mg/kg a malformací prstů po dávce 150 mg/kg (33; 49 a 81násobek průměrné AUC u člověka při maximální doporučené dávce). Po dávce 120 mg/kg (65násobek průměrné AUC u člověka při maximální doporučené dávce) nebyl prokázán teratogenní efekt u potkanů, ani nebylo zaznamenáno, že by došlo k ovlivnění organogeneze u králíků při samostatném podání 20 mg/kg (60násobek průměrné  $C_{max}$  u člověka při maximální doporučené dávce). Nicméně při dávce ropinirolu 10 mg/kg (30násobek průměrné  $C_{max}$  u člověka při maximální doporučené dávce) podávané králíkům v kombinaci s perorální L-dopou byl zaznamenán vyšší výskyt a závažnost malformací prstů než u samotné L-dopy.

Ve studii po jednorázovém podání ropinirolu 0,5 mg/kg u laktujících potkanů se ukázalo, že ropinirolu příbuzné látky přecházejí v malých množstvích do mléka (přibližně 0,01 % dávky na mládě).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

**Ropinirol Neuraxpharm 2 mg:** granulovaný amonio-methakrylátový kopolymer typ A, hypromelóza, natrium-lauryl-sulfát, kopovidon, magnesium-stearát

**Ropinirol Neuraxpharm 4 mg:** granulovaný amonio-methakrylátový kopolymer typ A, hypromelóza, natrium-lauryl-sulfát, kopovidon, magnesium-stearát

**Ropinirol Neuraxpharm 8 mg:** granulovaný amonio-methakrylátový kopolymer typ A, hypromelóza, natrium-lauryl-sulfát, kopovidon, magnesium-stearát

Potahová vrstva:

**Ropinirol Neuraxpharm 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:** potahová soustava Opadry 32K14834 růžová (monohydrát laktózy, hypromelóza 2910/15, oxid titaničitý (E 171), triacetin, červený oxid železitý (E 172))

**Ropinirol Neuraxpharm 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:** potahová soustava Opadry OY-27207 žlutohnědá (hypromelóza 2910/6, hlinitý lak oranžové žlutí (E 110), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), makrogol)

**Ropinirol Neuraxpharm 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:** potahová soustava Opadry 03B25227 červená (hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), makrogol, červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý E 172), žlutý oxid železitý E 172))

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al blistr, krabička

Bílá neprůhledná HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem s vloženým vysoušedlem

### Velikost balení

Blistry: 28, 84 tablet s prodlouženým uvolňováním

Lahvička: 28, 84 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.

náměstí Republiky 1078/1

110 00 Praha 1 – Nové Město Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

2 mg: 27/391/14-C

4 mg: 27/392/14-C

8 mg: 27/393/14-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 11. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 9. 2019

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 12. 2023