

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ropinirol SaneXcel 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirol SaneXcel 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Ropinirol SaneXcel 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2 mg ropinirolu (ve formě hydrochloridu).

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg ropinirolu (ve formě hydrochloridu).

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 8 mg ropinirolu (ve formě hydrochloridu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 2mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1,71 mg laktózy, což odpovídá 1,8 mg monohydrátu laktózy.

Jedna 4mg tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,8100 mg oranžové žlutí (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

2mg tablety s prodlouženým uvolňováním: růžové, kulaté, bikonvexní tablety o průměru  $6,8 \pm 0,1$  mm a tloušťce  $5,5 \pm 0,2$  mm.

4mg tablety s prodlouženým uvolňováním: světle hnědé, oválné, bikonvexní tablety o rozměrech  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm a tloušťce  $5,3 \pm 0,2$  mm.

8mg tablety s prodlouženým uvolňováním: červené, oválné, bikonvexní tablety o rozměrech  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm a tloušťce  $5,2 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba Parkinsonovy choroby za následujících podmínek:

- Úvodní léčba jako monoterapie za účelem oddálení nasazení levodopy.
- V kombinaci s levodopou v průběhu onemocnění, když účinek levodopy slábne nebo je nekonzistentní a dochází ke kolísání terapeutického účinku (fluktuace typu „end-of-dose“ nebo „on-off“).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

### Dospělí

Doporučuje se individuální titrace dávky podle účinnosti a snášenlivosti.

#### *Počáteční titrace*

Počáteční dávka ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je 2 mg jednou denně po dobu prvního týdne; od druhého týdne se dávka zvyšuje na 4 mg jednou denně. Terapeutická odpověď může být dosažena při dávce 4 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Pacienti, kteří zahajují léčbu dávkou 2 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním/den a mají nežádoucí účinky, které nejsou schopni tolerovat, mohou mít prospěch z přechodu na léčbu ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) s nižší denní dávkou rozdělenou do tří stejných dávek.

#### *Léčebný režim*

Pacienti mají být udržováni na nejnižší dávce ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním, která zajišťuje symptomatickou kontrolu.

Pokud se nedosáhne dostatečné symptomatické kontroly při dávce 4 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, může se denní dávka zvyšovat o 2 mg v týdenních nebo delších intervalech až na dávku 8 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně.

Pokud ani při dávce 8 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně není dosaženo dostatečné kontroly, může se dávka dále zvyšovat o 2 až 4 mg ve dvoutýdenních nebo delších intervalech. Maximální denní dávka ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je 24 mg.

Doporučuje se předepsat minimální počet tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním potřebných k dosažení požadované dávky, ideálně s použitím tablet ropinirolu s prodlouženým uvolňováním s nejvyšší dostupnou silou.

Při podávání přípravku Ropinirol SaneXcel tablety s prodlouženým uvolňováním jako přídatné terapie k levodopě může být možné postupně snižovat dávku levodopy podle klinické odpovědi. V klinických studiích byla dávka levodopy u pacientů užívajících současně ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním snížena přibližně o 30 %. U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou užívajících přípravek Ropinirol SaneXcel tablety s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s levodopou se během úvodní titrace přípravku Ropinirol SaneXcel tablety s prodlouženým uvolňováním mohou objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížení dávky levodopy může dyskineze zmírnit (viz bod 4.8).

Při přechodu z jiného agonisty dopaminu na ropinirol je nutno před zahájením léčby ropinirolem dodržet pokyny držitele rozhodnutí o registraci ohledně ukončení léčby.

#### *Přechod z ropinirolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním na ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním*

Pacienti mohou být převedeni přes noc z tablet s ropinirolem s okamžitým uvolňováním na tablety s ropinirolem s prodlouženým uvolňováním.

Dávka ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním má vycházet z celkové denní dávky ropinirolu v lékové formě s okamžitým uvolňováním, kterou pacient užíval. Doporučené dávky pro přechod jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud pacienti užívají jinou celkovou denní dávku ropinirolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním, než jaké jsou obvykle předepisované dávky

uvedené v tabulce, mají být převedeni na nejbližší dostupnou dávku ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním uvedenou v tabulce.

Ropinirol ve formě tablet s okamžitým uvolňováním Celková denní dávka (mg)	Ropinirol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním Celková denní dávka (mg)
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Po převedení na přípravek Ropinirol SaneXcel tablety s prodlouženým uvolňováním může být dávka upravena podle terapeutické odpovědi (viz „Počáteční titrace“ a „Léčebný režim“ výše).

#### *Prerušeni nebo ukončení léčby*

Pokud je léčba přerušena na jeden nebo více dní, má se zvážit opětovné zahájení titrací dávky pomocí tablet s ropinirolem s okamžitým uvolňováním.

V případě nutnosti ukončení léčby ropinirolem je třeba postupovat pozvolna, snižováním denní dávky po dobu jednoho týdne (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min) nebyly pozorovány změny v clearance ropinirolu, což ukazuje, že u této populace není nutná úprava dávky.

Studie u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (podstupujících hemodialýzu) ukázala, že u těchto pacientů je nutná následující úprava dávkování: doporučená počáteční dávka přípravku Ropinirol SaneXcel je 2 mg jednou denně. Další zvyšování dávky má být založeno na snášenlivosti a účinnosti. Doporučená maximální dávka ropinirolu je 18 mg/den u pacientů podstupujících pravidelnou hemodialýzu. Dodatečné dávky po dialýze nejsou potřebné (viz bod 5.2).

Použití ropinirolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min), kteří nepodstupují pravidelnou hemodialýzu, nebylo hodnoceno.

#### *Porucha funkce jater*

Použití ropinirolu u pacientů s poruchou funkce jater nebylo hodnoceno. Podávání ropinirolu těmto pacientům se nedoporučuje.

### Děti a dospívající

Přípravek Ropinirol SaneXcel tablety s prodlouženým uvolňováním není doporučen pro použití u dětí a dospívajících do 18 let z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

### Starší pacienti

Clearance ropinirolu se snižuje přibližně o 15 % u pacientů ve věku od 65 let. I když není nutná úprava dávky, má být dávka ropinirolu individuálně titrována s pečlivým sledováním snášenlivosti pro dosažení optimální klinické odpovědi. U pacientů od 75 let může být zvážena pomalejší titrace při zahájení léčby.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Ropinirol SaneXcel tablety s prodlouženým uvolňováním se užívá jednou denně, každý den ve stejnou dobu.

Tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Ropinirol SaneXcel se musí polykat celé, nesmí se žvýkat, drtit ani dělit. Lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Jídlo s vysokým obsahem tuků může u některých jedinců zdvojnásobit AUC a  $C_{max}$  (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) bez pravidelné hemodialýzy.
- Porucha funkce jater.

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

#### Somnolence a epizody náhlého nástupu spánku

Ropinirol je spojován se somnolencí a epizodami náhlého nástupu spánku, zejména u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Byly hlášeny případy náhlého nástupu spánku během denních aktivit, někdy bez předchozích varovných příznaků (viz bod 4.8). Pacienti musí být o tomto riziku informováni a upozorněni, aby byli opatrní při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů. Pacienti, u nichž se objevila somnolence a/nebo epizoda náhlého nástupu spánku, se musí zdržet řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů. Lze zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

#### Psychiatrické nebo psychotické poruchy

Pacienti se závažnými psychiatrickými nebo psychotickými poruchami, nebo s těmito poruchami v anamnéze, nemají být léčeni agonisty dopaminu, pokud přínos léčby nepřeváží nad riziky.

#### Impulzivní poruchy (*impulse control disorder*)

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

#### Mánie

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu výskytu mánie. Pacienti a jejich pečovatelé mají být informováni, že při léčbě přípravkem Ropinirol SaneXcel se mohou vyskytnout příznaky mánie spolu s příznaky impulzivních poruch nebo bez nich. V případě výskytu těchto příznaků je třeba zvážit snížení dávky nebo postupné ukončení léčby.

### Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém vysazení dopaminergní terapie byly hlášeny příznaky naznačující neuroleptický maligní syndrom. Proto se doporučuje postupné snižování dávky (viz bod 4.2).

### Zrychlený gastrointestinální průchod

Tablety přípravku Ropinirol SaneXcel jsou navrženy k uvolňování léčiva po dobu 24 hodin. Při zrychleném průchodu trávicím traktem může dojít k nedostatečnému uvolnění léčiva a k výskytu zbytků tablet ve stolici.

### Hypotenze

Vzhledem k riziku hypotenze se doporučuje monitorování krevního tlaku, zejména na začátku léčby, u pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním (zejména s koronární insuficiencí).

### 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, anxiету, depresi, únavu, pocení a bolest a nereagují na levodopu. Před snižování 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 abstinenčních příznaků lze zvážit dočasné opětovné podání ropinirolu v nejnižší účinné dávce.

### Halucinace

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem léčby agonisty dopaminu a levodopou. Pacienti mají být informováni o možnosti výskytu halucinací.

### Pomocné látky

#### Ropinirol SaneXcel 2 mg

Ropinirol SaneXcel 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 SaneXcel 4 mg

Ropinirol SaneXcel 4 mg obsahuje oranžovou žlut' (E 110), která může způsobit alergické reakce.

### Všechny síly

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

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

Mezi ropinirolem a levodopou nebo domperidonem nebyla zaznamenána žádná farmakokinetická interakce, která by vyžadovala úpravu dávkování těchto léčivých přípravků.

Neuroleptika a další centrálně působící antagonisté dopaminu, jako jsou sulpirid nebo metoklopramid, mohou snižovat účinnost ropinirolu, a proto je třeba se jejich současnému podávání vyvarovat.

U pacientů léčených vysokými dávkami estrogenů byly zaznamenány zvýšené plazmatické koncentrace ropinirolu. U pacientek, které již užívají hormonální substituční terapii (HRT), může být léčba ropinirolem zahájena obvyklým způsobem. Pokud však během léčby ropinirolem dojde k zahájení nebo ukončení HRT, může být nutná úprava dávky ropinirolu v závislosti na klinické odpovědi.

Ropinirol je převážně metabolizován pomocí izoenzymu cytochromu P450 CYP1A2. V jedné farmakokinetické studii (s ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním), v dávce 2 mg třikrát denně) u pacientů s Parkinsonovou chorobou bylo zjištěno, že ciprofloxacin zvyšuje  $C_{max}$  a AUC ropinirolu o 60 %, resp. 84 %, což zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Proto může být nutné upravit dávku ropinirolu, pokud jsou během léčby nasazeny nebo vysazeny léčivé přípravky, které jsou známými inhibitory CYP1A2 (např. ciprofloxacin, enoxacin nebo fluvoxamin).

Farmakokinetická studie interakcí mezi ropinirolem (prováděná s ropinirolem ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním), s dávkou 2 mg 3x denně) a theofylinem (substrát CYP1A2) u pacientů s Parkinsonovou chorobou neprokázala žádné změny ve farmakokinetice ani u ropinirolu, ani u theofylinu.

Je známo, že kouření indukuje metabolismus CYP1A2, proto pokud pacient během léčby ropinirolem kouřit přestane nebo začne, může být nutná úprava dávky.

U pacientů užívajících kombinaci antagonistů vitamínu K a ropinirolu byly hlášeny případy rozkolísaného INR. Je nutné zvýšené klinické i laboratorní sledování (INR).

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

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o užívání ropinirolu u těhotných žen. Koncentrace ropinirolu se během těhotenství může postupně zvyšovat (viz bod 5.2).

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že potenciální riziko pro člověka není známo, doporučuje se ropinirol během těhotenství nepoužívat, pokud potenciální přínos pro pacientku nepřeváží možné riziko pro plod.

##### Kojení

Bylo prokázáno, že látky související s ropinirolem se vylučují do mléka laktujících potkanů. Není známo, zda se ropinirol nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit.

Ropinirol se nemá podávat kojícím matkám, protože může tlumit laktaci.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu ropinirolu na fertilitu u člověka. Ve studiích fertility na samicích potkanů byl pozorován clic na implantaci, avšak žádné účinky na fertilitu samců nebyly pozorovány (viz bod 5.3).

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

Pacienti léčení ropinirolem, u nichž se objeví somnolence a/nebo epizody náhlého nástupu spánku, musí být upozorněni, aby neřídili dopravní prostředky ani neprováděli aktivity, kde by narušení

pozornosti/snížení bdělosti mohlo vystavit je samotné, nebo jiné osoby riziku závažného poranění nebo úmrtí (např. obsluha strojů), dokud tyto opakující se epizody a somnolence neodezní (viz také bod 4.4).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Je uvedeno, zda byly tyto nežádoucí účinky hlášeny v klinických studiích při monoterapii nebo přídatné léčbě k levodopě.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny buď v klinických studiích s ropinirolem (tablety s prodlouženým uvolňováním nebo potahované tablety s okamžitým uvolňováním) u Parkinsonovy choroby při dávkách až do 24 mg/den, nebo v rámci postmarketingových hlášení:

	<u>Použití v monoterapii</u>	<u>Použití v adjuvantní terapii</u>
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Není známo	Hypersenzitivní reakce (zahrnující kopřivku, angioedém, kožní vyrážku a svědění).	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Časté	Halucinace	Stavy zmatenosti
Méně časté	Psychotické reakce (jiné než halucinace) včetně deliria, bludů, paranoie.	
Není známo	Impulsivní poruchy: U pacientů léčených agonisty dopaminu, včetně ropinirolu, se mohou rozvinout příznaky jako patologické hráčství, zvýšení libida a hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz bod 4.4).	
	Mánie (viz bod 4.4)	
	Agresivita*	
	Dopaminovýgní dysregulační syndrom	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Velmi časté	Somnolence	Somnolence**
	Synkopa	Dyskineze***
Časté	Závrať (včetně vertiga), náhlý nástup spánku	
Méně časté	Nadměrná denní somnolence	
<i>Cévní poruchy</i>		
Časté		Posturální hypotenze, hypotenze
Méně časté	Posturální hypotenze, hypotenze	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Méně časté	Škytavka	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea	Nauzea****
Časté	Zácpa, pálení žáhy	
	Zvracení, bolest břicha	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Není známo	Jaterní reakce, zejména zvýšené hladiny jaterních enzymů	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>		

Není známo	Spontánní erekce penisu	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Časté	Periferní edém	
	Otok nohou	
Není známo	Abstinenční syndrom při vysazení agonisty dopaminu (včetně apatie, anxiety, deprese, únavy, pocení a bolesti)****	

\*Agresivita byla spojena s psychotickými reakcemi i s kompulzivními příznaky.

\*\* Somnolence byla hlášena velmi často v klinických studiích s okamžitým uvolňováním přípravku při přídatné terapii a často ve studiích s prodlouženým uvolňováním přípravku při přídatné terapii.

\*\*\* U pacientů s pokročilou Parkinsonovou chorobou se mohou při počátečním dávkování ropinirolu objevit dyskineze. V klinických studiích bylo prokázáno, že snížení dávky levodopy může dyskinezi zmírnit (viz bod 4.2).

\*\*\*\* Nausea byla hlášena velmi často v klinických studiích s okamžitým uvolňováním přípravku při přídatné terapii a často ve studiích s prodlouženým uvolňováním přípravku při přídatné terapii.

\*\*\*\*\* Jiné než motorické nežádoucí účinky se mohou objevit při snižování dávky nebo vysazování agonistů dopaminu, včetně ropinirolu (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat v monitorování poměru přínosu a rizika léčivého přípravku. Zdravotníci jsou žádáni, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky),

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

### **4.9 Předávkování**

Příznaky předávkování ropinirolem souvisejí s jeho dopaminergní aktivitou. Tyto příznaky mohou být zmírněny vhodnou léčbou pomocí antagonistů dopaminu, jako jsou neuroleptika nebo metoklopramid.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Agonista dopaminu, ATC kód: N04BC04

#### Mechanismus účinku

Ropinirol je ne-ergolinový agonista dopaminových receptorů typu D2/D3, který stimuluje dopaminové receptory ve striatu.

Ropinirol zmírňuje nedostatek dopaminu, který je charakteristický pro Parkinsonovu chorobu, stimulací dopaminových receptorů ve striatu.

Ropinirol působí také v hypotalamu a hypofýze, kde inhibuje sekreci prolaktinu.

#### Klinická účinnost

V rámci 36týdenní, dvojitě zaslepené, třífázové crossover studie monoterapie provedené u 161 pacientů

s časným stádiem Parkinsonovy choroby bylo prokázáno, že tablety s prodlouženým uvolňováním ropinirolu nejsou inferiorní vůči potahovaným tabletám (s okamžitým uvolňováním) z hlediska primárního cílového parametru – léčebný rozdíl ve změně od vstupu do studie na základě motorického skóre podle škály UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (bylo definováno třibodové rozpětí non-inferiority pro skóre motorického vyšetření UPDRS). Upravený průměrný rozdíl mezi tabletami s ropinirolem s prodlouženým uvolňováním a potahovanými tabletami (s okamžitým uvolňováním) v cílovém parametru studie byl -0,7 bodu (95 % CI: [-1,51; 0,10],  $p = 0,0842$ ).

Po přechodu přes noc na srovnatelnou dávku alternativní lékové formy nebyl zaznamenán rozdíl v profilu nežádoucích účinků a méně než 3 % pacientů vyžadovalo úpravu dávky (všechny úpravy byly zvýšením o jednu úroveň dávky; žádný pacient nepotřeboval snížení dávky).

V rámci 24týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie paralelních skupin u pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří nebyli optimálně kompenzováni levodopou, prokázaly tablety s prodlouženým uvolňováním ropinirolu klinicky významnou a statisticky průkaznou superioritu oproti placebo v primárním cílovém parametru – změna od výchozího stavu v délce bdělého času (*awake time*) ve stavu "off" (upravený průměrný rozdíl v léčbě -1,7 hodiny; 95 % CI: [-2,34; -1,09],  $p < 0,0001$ ). To bylo podpořeno sekundárními parametry účinnosti, jako je změna od výchozího stavu v celkové délce bdělého času ve stavu "on" (+1,7 hodiny; 95 % CI: [1,06; 2,33],  $p < 0,0001$ ) a ve stavu "on" bez obtěžujících dyskinezí (+1,5 hodiny; 95 % CI: [0,85; 2,13],  $p < 0,0001$ ). Důležité je, že nedošlo ke zvýšení doby bdění ve stavu "on" s obtěžujícími dyskinezemi, a to jak podle údajů z deníkových záznamů, tak dle položek škály UPDRS.

#### Studie účinku ropinirolu na srdeční repolarizaci

Podrobná studie QT intervalu provedená u zdravých mužů a žen, kteří dostávali dávky 0,5; 1; 2 a 4 mg ropinirolu ve formě potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) jednou denně, ukázala maximální prodloužení QT intervalu při dávce 1 mg o 3,46 milisekundy (bodový odhad) oproti placebo. Horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti pro největší průměrný účinek byla méně než 7,5 milisekundy. Účinek ropinirolu při vyšších dávkách nebyl systematicky hodnocen.

Dostupná klinická data z této studie neukazují na riziko prodloužení QT intervalu při dávkách ropinirolu až do 4 mg/den. Riziko prodloužení QT intervalu však nelze vyloučit, protože nebyla provedena studie QT intervalu při dávkách až do 24 mg/den.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost ropinirolu je přibližně 50 % (rozmezí 36–57 %). Po perorálním podání ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním koncentrace ropinirolu v plazmě stoupá pomalu, přičemž střední čas do dosažení maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) je mezi 6 a 10 hodinami.

Ve studii v ustáleném stavu u 25 pacientů s Parkinsonovou chorobou, kteří užívali 12 mg ropinirolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně, vedlo podání stravy s vysokým obsahem tuku ke zvýšení systémové expozice ropinirolu – průměrně o 20 % u AUC a o 44 % u  $C_{max}$ .  $T_{max}$  byl opožděn o 3,0 hodiny. Tyto změny však pravděpodobně nejsou klinicky významné (např. nezvyšují výskyt nežádoucích účinků).

Systémová expozice ropinirolu je srovnatelná při podání tablet s prodlouženým uvolňováním a potahovaných tablet (s okamžitým uvolňováním) při stejné denní dávce.

### Distribuce

Vazba ropinirolu na plazmatické bílkoviny je nízká (10–40 %). V souladu s jeho vysokou lipofilitou má ropinirol velký distribuční objem (přibližně 7 l/kg).

### Biotransformace

Ropinirol je primárně metabolizován enzymem CYP1A2 a jeho metabolity jsou převážně vylučovány močí. Hlavní metabolit má alespoň 100krát nižší účinnost než ropinirol v modelech dopaminergní aktivity u zvířat.

### Eliminace

Ropinirol je z těla eliminován s průměrným eliminačním poločasem přibližně 6 hodin. Systémová expozice ( $C_{\max}$  a AUC) roste přibližně úměrně v terapeutickém rozmezí dávek. Po jednorázovém i opakovaném perorálním podání nebyla zaznamenána změna perorální clearance ropinirolu. Byl pozorován značný interindividuální rozdíl ve farmakokinetických parametrech. Po dosažení ustáleného stavu při užívání tablet s prodlouženým uvolňováním byla interindividuální variabilita  $C_{\max}$  mezi 30 % a 55 % a AUC mezi 40 % a 70 %.

### *Porucha funkce ledvin*

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

U pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin, kteří podstupují pravidelnou hemodialýzu, je perorální clearance ropinirolu snížena přibližně o 30 %. Clearance metabolitů SKF-104557 a SKF-89124 byla rovněž snížena přibližně o 80 %, resp. 60 %. Proto je u těchto pacientů s Parkinsonovou chorobou doporučená maximální dávka omezená na 18 mg/den (viz také bod 4.2).

### Těhotenství

Fyziologické změny během těhotenství (včetně snížené aktivity CYP1A2) pravděpodobně vedou k postupnému zvýšení systémové expozice ropinirolu u matky (viz také bod 4.6).

## **5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti**

### Reprodukční toxicita

Ve studiích fertility u samic potkanů byly pozorovány účinky na implantaci způsobené účinky ropinirolu na prolaktin (snížení hladiny prolaktinu). Je třeba poznamenat, že prolaktin není pro implantaci u člověka nezbytný.

Podávání ropinirolu březím potkanům v dávkách toxických pro matku vedlo ke snížení hmotnosti plodů při dávce 60 mg/kg/den (přibližně dvojnásobek nejvyšší AUC při maximální doporučené dávce u člověka – MRHD), zvýšení úmrtnosti plodů při dávkách 90 mg/kg/den (průměrná AUC u potkanů je přibližně trojnásobná oproti nejvyšší AUC při MRHD) a malformacím prstů při dávkách 150 mg/kg/den (přibližně 5násobek nejvyšší AUC při MRHD). Nebyly pozorovány teratogenní účinky při dávkách 120 mg/kg/den (asi 4násobek nejvyšší AUC při MRHD). U králíků nebyl při podání samotného ropinirolu v dávce 20 mg/kg (9,5násobek průměrné  $C_{\max}$  u člověka při MRHD) pozorován žádný účinek během organogeneze. Při kombinaci ropinirolu (10 mg/kg, 4,8násobek  $C_{\max}$  u člověka při MRHD) s perorální L-dopou však došlo ke zvýšenému výskytu a závažnosti malformací prstů ve srovnání s podáním samotné L-dopy.

### Toxicita

Toxikologický profil ropinirolu je určován především jeho farmakologickou aktivitou: změny chování, hypoprolaktinémie, pokles krevního tlaku a srdeční frekvence, ptóza a slinění. Pouze u potkanů albinů

byla ve studii s dlouhodobým podáváním při nejvyšší dávce (50 mg/kg/den) pozorována degenerace sítnice, která pravděpodobně souvisí se zvýšenou expozicí světlu.

#### Genotoxicita

Genotoxický účinek nebyl pozorován v běžné sadě testů *in vitro* a *in vivo*.

#### Kancerogenita

Ve dvouletých studiích na myších a potkanech s dávkami až do 50 mg/kg/den nebyly u myší zjištěny žádné známky kancerogenity. U potkanů byly jediné ropinirolu přisuzované léze hyperplazie Leydigových buněk a testikulární adenomy, vzniklé v důsledku hypoprolaktinemického účinku ropinirolu. Tyto změny jsou považovány za druhově specifický jev a nepředstavují riziko pro klinické použití ropinirolu.

#### Bezpečnostní farmakologie

*In vitro* studie prokázaly, že ropinirol inhibuje proudy zprostředkované kanály hERG. Hodnota IC<sub>50</sub> je pětikrát vyšší než očekávaná maximální plazmatická koncentrace u pacientů léčených nejvyšší doporučenou dávkou (24 mg/den), viz bod 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Tableta:*

- Amonio-methakrylátový kopolymer typ B
- Hypromelóza
- Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
- Kopovidon
- Magnesium-stearát

*Potahová vrstvá 2mg tablety:*

- Monohydrát laktózy
- Hypromelóza
- Oxid titaničitý (E 171)
- Triacetin
- Červený oxid železitý (E 172)

*Potahová vrstva 4 mg tablety:*

- Oxid titaničitý (E 171)
- Hypromelóza
- Makrogol 400
- Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
- Hlinitý lak oranžové žluti (E 110)

*Potahová vrstva 8mg tablety:*

- Oxid titaničitý (E 171)
- Hypromelóza
- Makrogol 400
- 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 uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Ropinirol SaneXcel je dodáván v bílých neprůhledných PVC/PCTFE-Al foliových blistrech.

Velikosti balení:

7, 21, 28, 30, 42, 84, 90, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a jiné zacházení s přípravkem**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

J.J. Bishop Health a.s.

Rybná 682/14

Staré Město, 110 00 Praha 1

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Ropinirol SaneXcel 2 mg: 27/207/24-C

Ropinirol SaneXcel 4 mg: 27/208/24-C

Ropinirol SaneXcel 8 mg: 27/209/24-C

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

3. 2. 2026

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 2. 2026