

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- ▲ Rolpryna SR 2 mg tableta s produženim oslobađanjem
- ▲ Rolpryna SR 4 mg tableta s produženim oslobađanjem
- ▲ Rolpryna SR 8 mg tableta s produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produženim oslobađanjem sadrži 2 mg, 4 mg ili 8 mg ropinirola (u obliku hidrohlorida).

Pomoćna supstanca:

	2 mg tablete	4 mg tablete	8 mg tablete
laktoza	156,48 mg	154,32 mg	149,99 mg

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem.

2 mg tablete s produženim oslobađanjem: ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete.

4 mg tablete s produženim oslobađanjem: svijetlo smeđe, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete.

8 mg tablete s produženim oslobađanjem: smeđkasto-crvene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje Parkinsonove bolesti pod sljedećim uslovima:

- početno liječenje u obliku monoterapije, da bi se odgodilo uvođenje levodope,
- u kombinaciji s levodopom, tokom bolesti, kada slabi učinak levodope ili postane nedosljedan te se pojave fluktuacije terapijskog učinka (tzv. "završetak doze" ili "on-off" tip fluktuacije).

4.2. Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Odrasli

Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem treba uzimati jednom dnevno, svaki dan u približno isto doba dana. Tablete s produženim oslobađanjem mogu se uzimati sa ili bez hrane (pogledajte odjeljak 5.2).

Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem treba progutati čitave i ne smiju se žvakati, drobiti ili dijeliti jer je njihova ovojnica namijenjena da osigura produženo otpuštanje.

Početna titracija

Početna doza ropinirol tableta s produženim oslobađanjem je 2 mg jednom dnevno u prvoj sedmici; od druge sedmice potrebno je povišiti dozu na 4 mg jednom dnevno. Reakcija na terapiju može se vidjeti s dozom od 4 mg jednom dnevno ropinirol tableta s produženim oslobađanjem.

Bolesnici koji započnu liječenje dozom ropinirol tableta s produženim oslobađanjem od 2 mg/dan i kod kojih se razviju nuspojave koje ne mogu podnositi, mogu imati koristi kod promjene terapije na ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem i nižom dnevnom dozom, koja je podijeljena u tri jednake doze.

Terapijski režim

Bolesnike treba držati na najnižoj dozi ropinirol tableta s produženim oslobađanjem uz koju se postiže kontrola simptoma.

Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.

Ukoliko se ne postigne ili ne održi zadovoljavajuća kontrola simptoma pri dozi od 4 mg ropinirol tableta s produženim oslobađanjem jednom dnevno, dnevna doza se može povisiti za po 2 mg u sedmičnim ili dužim intervalima sve do doze od 8 mg ropinirol tableta s produženim oslobađanjem jednom dnevno.

Ukoliko uz jednodnevnu dozu od 8 mg ropinirol tableta s produženim oslobađanjem još uvijek nije postignuta ili održana kontrola simptoma, dnevnu dozu se može povisiti za po 2 mg do 4 mg u intervalima od svake dvije sedmice ili duže. Maksimalna dnevna doza ropinirol tableta s produženim oslobađanjem je 24 mg.

Preporučuje se da se bolesnicima propiše minimalan broj ropinirol tableta s produženim oslobađanjem potreban za postizanje potrebne doze korištenjem najjače dostupne jačine ropinirol tableta s produženim oslobađanjem.

Ako je liječenje prekinuto na jedan dan ili više, treba razmotriti ponovno uvođenje lijeka titracijom doze (pogledajte ranije).

Kada se Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem koriste uz terapiju levodopom, moguće je postupno smanjivati dozu levodope, ovisno o kliničkom odgovoru. U kliničkim ispitivanjima, doza levodope postupno je smanjivana za oko 30% kod bolesnika koji su istovremeno primali Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem. U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, u kombinacijskoj terapiji s levodopom, tokom početne titracije Rolpryna SR tableta s produženim oslobađanjem može doći do diskinezija. U kliničkim studijama se pokazalo da smanjenje doze levodope može poboljšati diskineziju. (vidjeti odjeljak 4.8).

Prilikom prelaska s drugog agonista dopamina na ropinirol, potrebno je slijediti upute nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o prekidanju liječenja prije uvođenja ropinirola.

Kao i kod drugih agonista dopamina, ropinirol je potrebno ukidati postupno, smanjujući dnevnu dozu kroz razdoblje od jedne sedmice.

Prelazak s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem na Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem

Bolesnike je moguće preko noći prebaciti s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem na Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem. Dozu Rolpryna SR tableta s produženim oslobađanjem treba temeljiti na ukupnoj dnevnoj dozi ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem koju je bolesnik uzimao. Sljedeća tablica pokazuje preporučenu dozu Rolpryna SR tableta s produženim oslobađanjem za bolesnike koji prelaze s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem. (vidjeti odjeljak 4.4).

Prelazak s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem na Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem

Ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (mg)	Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (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

Nakon prelaska na Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem, doza se može prilagoditi ovisno o terapijskom odgovoru (pogledajte ranije opisane "Početnu titraciju" i "Terapijski režim").

Djeca i adolescenti

Rolpryna SR tablete s produženim oslobađanjem ne preporučuju se kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

Starije osobe

Klirens ropinirola je smanjen za približno 15% kod pacijenata starosti 65 godina i starijih. Iako se ne zahijeva prilagođavanje doze, potrebno je individualno odrediti dozu ropinirola, uz pažljivo praćenje podnošljivosti do postizanja optimalnog odgovora. Kod pacijenata starosti 75 godina i starijih može se

Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.

razmotriti sporija titracija doze na početku terapije.

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina između 30 i 50 mL/min) nije uočeno smanjenje klirensa ropinirola, što ukazuje da nije neophodno prilagođavanje doze u ovoj populaciji pacijenata.

U studiji koja je ispitala primjenu ropinirola kod pacijenata u krajnjem stadijumu oboljenja bubrega (pacijenti na hemodijalizi), pokazano je da kod ovih pacijenata treba izvršiti prilagođavanje doze na sljedeći način: preporučena inicijalna doza lijeka Rolpryna SR je 2 mg jednom dnevno. Dalje povećanje doze treba da se zasniva na pažljivom praćenju podnošljivosti i efikasnosti. Preporučena maksimalna doza lijeka Rolpryna SR je 18 mg/dan kod pacijenata koji su na redovnoj hemodijalizi. Dodatne doze nakon hemodijalize nisu potrebne (videti odjeljak 5.2).

Primjena ropinirola kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) koji nisu na redovnoj dijalizi, nije ispitivana.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu,
- teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), bez redovne hemodijalize
- oštećenje jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Somnolencija i epizode iznenadnog početka spavanja Ropinirol je povezan sa somnolencijom i epizodama naglog utonuća u san, osobito kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti. U manje čestim slučajevima zabilježeno je naglo utonuće u san tokom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svijesti ili upozoravajućih znakova da će se to dogoditi (vidjeti poglavlje 4.8). Bolesnike se mora na to upozoriti te savjetovati da za vrijeme liječenja ropinirolom budu oprezni tokom vožnje ili upravljanja mašinama. Bolesnici kod kojih je došlo do somnolencije i/ili epizode naglog utonuća u san trebaju izbjegavati vožnju ili upravljanje mašinama. Treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Psihijatrijski ili psihotični poremećaji

Bolesnike s teškim psihijatrijskim ili psihotičnim poremećajima ili anamnezom ovih poremećaja, ne treba liječiti agonistima dopamina osim ako potencijalna korist ne prevagne nad rizikom.

Poremećaj kontrole impulsa

Potrebno je redovno pratiti stanje pacijenata u pogledu razvoja poremećaja kontrole impulsa. Potrebno je da pacijenti, kao i osobe koje brinu o njima, budu svjesni da kod pacijenata koji su na terapiji agonistima dopamina uključujući i terapiju lijekom Rolpryna SR može doći do pojave simptoma promjene ponašanja uključujući patološko

kockanje, povišen libido, hiperseksualnost, epizode nekontrolisanog trošenja novca ili kupovine, impulsivno unošenje hrane (povećan unos hrane u kratkom vremenskom periodu) ili nekontrolisano unošenje hrane (unos veće količine hrane od količine potrebne da zadovolji glad). Ukoliko dođe do pojave navedenih simptoma, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeno ukidanje terapije.

Manija

Bolesnike je potrebno redovito pratiti zbog mogućeg razvoja manije. Bolesnike i njihove skrbnike treba upozoriti da se u bolesnika liječenih ropinirolom simptomi manije mogu javiti uz simptome poremećaja kontrole impulsa ili bez njih. Ako se razviju takvi simptomi, potrebno je razmotriti smanjenje doze/postupan prekid liječenja.

Neuroleptički maligni sindrom

Simptomi koji ukazuju na neuroleptički maligni sindrom su bili prijavljeni kod naglog prekida dopaminergičke terapije. Zato se preporučuje postepeni prekid. (pogledati odjeljak 4.2).

Sindrom odvikavanja od agonista dopamina (DAWS)

DAWS je prijavljen s agonistima dopamina, uključujući ropinirol (vidjeti dio 4.8).

Da bi se prekinulo liječenje u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, trebao bi smanjivati dozu ropinirola (vidi odjeljak 4.2).

Ograničeni podaci sugeriraju da pacijenti s poremećajem kontrole impulsa i oni koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu biti u većem riziku od razvoja DAWs-a. Simptomi povlačenja mogu uključivati: apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol i ne reagiranje na levodopu.

Prije sužavanja i prestanka uzimanja ropinirola, bolesnike treba obavijestiti o potencijalnim simptomima ustezanja. Tokom smanjivanja i ukidanja primjene, bolesnike treba pažljivo nadzirati. U slučaju ozbiljnih i/ili trajnih simptoma ustezanja, privremena ponovna primjena ropinirola u najmanjoj efektivnoj dozi može biti razmatrana.

Halucinacije

Halucinacije su poznate kao nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Pacijente treba obavijestiti da se mogu pojaviti halucinacije.

Brz prolazak kroz gastrointestinalni sistem

Tablete lijeka Rolpryna SR su formulisane u cilju postepenog oslobađanja aktivne supstance unutar perioda od 24h. Ukoliko dođe do brzog prolaska lijeka kroz gastrointestinalni trakt, postoji rizik od nepotpunog oslobađanja aktivne supstance pa se ostaci lijeka mogu naći u stolici.

Hipotenzija

Zbog rizika pojave hipotenzije, preporučuje se mjerenje krvnog pritiska, osobito na početku liječenja kod bolesnika s teškom kardiovaskularnom bolesti (posebno koronarnom insuficijencijom).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Rolpryna SR sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukozna -galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne postoji farmakokinetička interakcija između ropinirola i levodope ili domperidona koja bi zahtijevala prilagođavanje doze ovih lijekova.

Neuroleptici i drugi centralno aktivni antagonisti dopamina, poput sulpirida ili metoklopramida, mogu smanjiti učinkovitost ropinirola te se stoga treba izbjegavati istovremena upotreba ovih lijekova.

Kod bolesnika liječenih visokim dozama estrogena primijećene su povišene koncentracije ropinirola u plazmi. Kod bolesnika koje su već primale hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), terapija ropinirolom se može normalno uvesti. Međutim, može biti potrebno prilagoditi dozu ropinirola, u skladu s kliničkim odgovorom, ukoliko se HNL prekine ili uvede tokom liječenja ropinirolom.

Ropinirol se prvenstveno metabolizira putem citokrom P450 izoenzima CYP1A2. Farmakokinetička studija (s ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem od 2 mg, tri puta na dan) kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti, pokazala je da je ciprofloksacin povišio C_{max} i površinu ispod krivulje (AUC) ropinirola za redom 60% i 84%, uz potencijalni rizik razvoja nuspojava. Stoga, kod bolesnika koji već primaju ropinirol, može biti potrebno prilagoditi dozu ropinirola prilikom uvođenja ili prekidanja terapije lijekovima za koje se zna da inhibiraju CYP1A2, npr. ciprofloksacina, enoksacina ili fluvoksamina.

Farmakokinetička studija interakcije između ropinirola (s ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem u dozi od 2 mg, tri puta dnevno) i teofilina, supstrata CYP1A2, kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti, nije otkrila nikakvu promjenu u farmakokinetici bilo ropinirola bilo teofilina.

Poznato je da pušenje indukuje CYP1A2 metabolizam, pa stoga ukoliko pacijenti prestaju ili počinju da puše tokom terapije ropinirolom, prilagođavanje doze može da bude potrebno.

Zabilježeni su slučajevi izmijenjene vrijednosti INR kod pacijenata koji u terapiji primjenjuju kombinaciju ropinirola i antagonista vitamina K. Neophodno je intenzivno praćenje kliničkih i bioloških parametara (INR).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi ropinirola kod trudnica. Koncentracije ropinirola mogu se postepeno povećavati za vrijeme trudnoće (vidjeti poglavlje 5.2). Studije na životinjama pokazale su

reproduktivnu toksičnost (pogledajte odjeljak 5.3).

Kako nije poznat potencijalni rizik za ljude, preporuča se ne koristiti ropinirol tijekom trudnoće ukoliko potencijalna korist za bolesnicu ne prevagne nad potencijalnim rizikom za fetus.

Dojenje

Pokazano je da se materijal povezan s ropinirolom prenosi u mlijeko štakora u laktaciji. Nije poznato da li se ropinirol i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete.

Ropinirol ne smiju uzimati majke koje doje jer on može inhibirati laktaciju.

Plodnost

Nema podataka o učincima ropinirola na plodnost ljudi. U ispitivanjima plodnosti ženki na štakorima primijećeni su učinci na implantaciju, ali nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Rolpryna SR tablete imaju velik uticaj na sposobnost vožnje i rada na mašinama.

Bolesnike liječene ropinirolom kod kojih dođe do halucinacija, somnolencije i/ili epizoda naglog utonuća u san treba upozoriti da se suzdrže od vožnje ili upuštanja u aktivnosti u kojima bi smanjena pozornost mogla njih ili druge izvrgnuti riziku ozbiljne ozljede ili smrti (npr. upravljanje mašinama) sve dok takve ponavljajuće epizode i somnolencija ne prođu (pogledajte odjeljak 4.4).

4.8. Nuspojave

Zabilježene nuspojave navedene su prema klasi organskih sustava i učestalosti. Navedeno je jesu li ove nuspojave zabilježene tokom kliničkih ispitivanja u monoterapiji ili kombiniranoj terapiji s levodopom.

Učestalost štetnih događaja navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$),
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$),
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$),
- Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti, silaznim redoslijedom.

Nuspojave lijeka navedene u daljeem tekstu prijavljena su ili tokom kliničkih ispitivanja Parkinsonove bolesti primjenom lijeka ropinirol, tableta sa produženim oslobađanjem ili primjenom lijeka ropinirol, film tablete sa trenutnim oslobađanjem u dozi do 24 mg/dnevno ili tokom postmarketinškog praćenja.

	Monoterapija	Adjuvantna terapija
Poremećaji imunološkog sistema		
Nije poznato	reakcije preosjetljivosti (uključujući urtikariju, angioedem, osip, svrbež)	
Psihijatrijski poremećaji		
Često	halucinacije	
		konfuzija
Manje često	Psihoteične reakcije (osim halucinacija) uključujući delirij, deluzije, paranoju	
Nije poznato	Patološko kockanje, povišen libido, hiperseksualnost, epizode nekontrolisanog trošenja novca ili kupovine, impulsivno unošenje hrane (povećan unos hrane u kratkom vremenskom periodu) ili nekontrolisano unošenje hrane (unos veće količine hrane od količine potrebne da zadovolji glad) se mogu javiti kod pacijenata koji su na terapiji agonistima dopamina, uključujući i terapiju lijekom Rolpryna SR (vidjeti odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).	
	Agresivno ponašanje*	

Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.

	Sindrom neregularnosti dopamina	
	Manija (vidjeti dio 4.4.))	
Poremećaji nervnog sistema		
Vrlo često	Somnolencija, sinkopa	Somnolencija** Diskinezija***
Često	Vrtoglavica (uključujući vertigo), naglo utonuće u san	
Manje često	pretjerana somnolencija po danu	
Krvožilni poremećaji		
Često		posturalna hipotenzija, hipotenzija
Manje često	posturalna hipotenzija, hipotenzija	
Poremećaji probavnog sistema		
Vrlo često	mučnina	mučnina****
Često	opstipacija, povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu	opstipacija, žgaravica
Poremećaji jetre i žuči		
Nije poznato	reakcije jetre (uglavnom porast jetrenih enzima)	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Često	periferni edem edem nogu	periferni edem
Nepoznato	Sindrom odvikavanja od agonista dopamina (uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol) *****	

* Agresivno ponašanje je bilo udruženo sa psihotičnim reakcijama, kao i sa simptomima kompulsivnog ponašanja

** Somnolencija je bila prijavljena veoma često u okviru kliničkih ispitivanja primjene adjuvantne terapije uz primjenu film tableta sa trenutnim oslobađanjem, a često u okviru kliničkih ispitivanja primjene adjuvantne terapije uz primjenu tableta sa produženim oslobađanjem

*** Kod pacijenata sa uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, može se javiti diskinezija pri inicijalnoj titraciji doze ropinirola. U okviru kliničkih ispitivanja pokazano je da smanjenje doze levodope može dovesti do ublažavanja diskinezije (videti odeljak 4.2.).

**** Mučnina je bila prijavljena veoma često u okviru kliničkih ispitivanja primjene adjuvantne terapije uz primjenu film tableta sa trenutnim oslobađanjem, a često u okviru kliničkih ispitivanja primjene adjuvantne terapije uz primjenu tableta sa produženim oslobađanjem.

***** Nemotorički štetni učinci mogu se pojaviti kod sužavanja ili prekida uzimanja agonista dopamina, uključujući ropinirol (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja ropinirolom povezani su s njegovom dopaminergičkom aktivnosti. Ovi simptomi mogu se ublažiti odgovarajućim liječenjem antagonistima dopamina poput neuroleptika ili

Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.

metoklopramida.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Agonisti dopamina
ATC kod: N04BC04

Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina koji stimulira dopaminske receptore u strijatumu. Ropinirol ublažava manjak dopamina karakterističan za Parkinsonovu bolest stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu.

Ropinirol djeluje na hipotalamus i hipofizu inhibirajući izlučivanje prolaktina.

Klinička učinkovitost

Dvostruko slijepa, unakrsna (crossover) studija monoterapije s tri perioda, ukupnog trajanja 36 sedmica, provedena na 161 bolesniku s ranim stadijem Parkinsonove bolesti pokazala je da ropinirol tablete s produženim oslobađanjem nisu inferiorne ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem u primarnom krajnjem ishodu, razlici u liječenju kod promjene u početnoj vrijednosti kod motoričkog rezultata unificirane skale procjene Parkinsonove bolesti (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (definirana je granica neinferiornosti od 3 boda na UPDRS motoričkom rezultatu). Prilagođena srednja vrijednost razlike između ropinirol tableta s produženim oslobađanjem i ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem u kliničkom ishodu studije bila je -0,7 bodova (95% CI: [-1,51, 0,10], $p=0,0842$).

Nakon promjene na alternativnu formulaciju tableta u sličnoj dozi provedenoj preko noći, nije bilo razlike u profilu nuspojava, a kod manje od 3% bolesnika bila je potrebna prilagodba doze (u svim prilagodbama doze ona je bila povišena za 1 stepen doziranja. Kod nijednog bolesnika nije bilo potrebno snižavati dozu).

Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, studija paralelnih skupina, u trajanju od 24 sedmice, provedena za ropinirol tablete s produženim oslobađanjem kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti kod kojih nije bila postignuta optimalna kontrola s levodopom, pokazala je klinički relevantnu i statistički značajnu superiornost nad placebom u primarnom kliničkom ishodu, promjeni u odnosu na početno stanje za "off" vrijeme budnosti (prilagođenu srednju vrijednost razlike među terapijama od -1,7 sati (95% CI: [-2,34, -1,09], $p<0,0001$). Ovo je potkrijepljeno sekundarnim parametrima učinkovitosti u promjeni u odnosu na početnu u ukupnom "on" vremenu budnosti (+1,7 sati (95% CI: [1,06, 2,33], $p<0,0001$) i ukupnom "on" vremenu budnosti bez zabrinjavajućih diskinezija (+1,5 sati (95% CI: [0,85, 2,13], $p<0,0001$). Što je važno, nije bilo indikacija o porastu u odnosu na početno stanje u "on" vremenu budnosti sa zabrinjavajućim diskinezijama, niti iz podataka s kartica dnevnika niti iz UPDRS rezultata.

Studija uticaja ropinirola na srčanu repolarizaciju

Temeljita QT studija provedena na muškim i ženskim zdravim dobrovoljcima koji su primali doze od 0,5, 1, 2 i 4 mg ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem jednom dnevno pokazala je maksimalno produženje QT intervala s dozom od 1 mg od 3,46 milisekundi (tačka procjene) u poređenju s placebom. Gornja granica jednostanog 95% intervala pouzdanosti za najveću srednju vrijednost učinka bila je manja od 7,5 milisekundi. Učinak ropinirola u višim dozama nije sustavno ocijenjen.

Dostupni klinički podaci iz detaljne QT studije ne upućuju na rizik produženja QT intervala s dozama ropinirola do 4 mg/dan. Rizik QT prolongacije ne može se isključiti jer nije provedena temeljita QT studija s dozama do 24 mg/dan.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bioraspoloživost ropinirola iznosi približno 50% (36-57%). Nakon oralne primjene ropinirol tableta s produženim oslobađanjem, koncentracija u plazmi raste sporo, a srednje vrijeme postizanja C_{max} bilo je uglavnom između 6 do 10 sati.

U studiji dinamičke ravnoteže provedenoj na 25 bolesnika s Parkinsonovom bolesti, koji su jednom dnevno primali ropinirol tablete s produženim oslobađanjem od 12 mg, obrok bogat mastima povećao je sistemsku izloženost ropinirolu koja se očitovala prosječnim porastom površine ispod krivulje (AUC) od 20 % te prosječnim porastom maksimalne koncentracije (C_{max}) od 44 %. T_{max} je bio odgođen za

**Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.**

3,0 sata. Međutim, ne smatra se vjerovatnim da bi ove promjene mogle biti klinički značajne (npr. da bi mogle dovesti do povećane učestalosti nuspojava). Sistemsko izlaganje ropinirolu usporedivo je za ropinirol tablete s produženim oslobađanjem i ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem, temeljeno na istoj dnevnoj dozi.

Distribucija

Vežanje ropinirola za proteine plazme je nisko (10-40%). U skladu s njegovom visokom lipofilnosti, ropinirol pokazuje veliki volumen distribucije (približno 7 L/kg).

Biotransformacija

Ropinirol se primarno odstranjuje metabolizmom putem CYP1A2, a njegovi se metaboliti uglavnom izlučuju u mokraći. Glavni metabolit je najmanje 100 puta manje djelotvoran od ropinirola u životinjskim modelima dopaminergičkog djelovanja.

Eliminacija

Ropinirol se odstranjuje iz sistemske cirkulacije s prosječnim poluživotom eliminacije od oko 6 sati. Porast sistemske izloženosti ropinirolu (C_{max} i AUC) približno je proporcionalan u rasponu terapijskih doza. Nisu primijećene nikakve promjene oralnog klirensa ropinirola nakon jednokratne ili višekratne oralne primjene. Opažena je velika varijabilnost farmakokinetičkih parametara među pojedincima. Nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže kod primjene ropinirol tableta s produženim oslobađanjem, varijabilnost među pojedincima bila je između 30% i 55% za C_{max} te između 40% i 70% za AUC.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu uočene promjene u farmakokinetici ropinirola kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji imaju blagu do umjerenu insuficijenciju bubrega.

Kod pacijenata sa oboljenjem bubrega u krajnjem stadijumu, koji su na redovnoj hemodijalizi, klirens ropinirola nakon oralne primjene je smanjen za približno 30%. Također, nakon oralne primjene ropinirola klirens metabolita SKF-104557 smanjen je za približno 80%, dok je klirens metabolita SKF-89124 smanjen za približno 60%.

Prema tome, maksimalna preporučena doza ropinirola kod ovih pacijenata sa Parkinsonovom bolešću je 18 mg/dan (videti odeljak 4.2).

Trudnoća

Predviđa se da će fiziološke promjene u trudnoći (uključujući smanjenu aktivnost CYP1A2) postepeno dovesti do povećane sistemske izloženosti ropinirola kod majki (vidjeti također dio 4.6).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

U studijama plodnosti na ženama štakora uočeni su učinci na implantaciju zbog učinka ropinirola na snižavanje prolaktina. Treba napomenuti da prolaktin nije bitan za implantaciju u ljudi.

Primjena ropinirola trudnim štakorima u majčinih toksičnim dozama rezultirala je smanjenjem tjelesne težine fetusa pri 60 mg/kg/dan (srednja AUC u štakora približno dva puta najveća AUC u maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (MRHD)), povećana fetalna smrt na 90 mg/kg/dan (otprilike 3 puta najveći AUC na MRHD) i znamenke malformacija od 150 mg/kg/dan (približno 5 puta najveći AUC na MRHD). Nije bilo teratogenih učinaka na štakore pri 120 mg/kg/dan (približno 4 puta najveća AUC u MRHD-u) i nije bilo indikacija učinka tokom organogeneze kod kunića kada se davao sam od 20 mg/kg (9,5 puta od srednje vrijednosti ljudski C_{max} na MRHD). Međutim, ropinirol u dozi od 10 mg/kg (4,8 puta veći od srednjeg humanog C_{max} u MRHD) primijenjen zečevima u kombinaciji s oralnim L-dopom proizveo je veću incidenciju i ozbiljnost malformacija znamenki nego sam L-dopa.

Toksikologija

Toksikološki profil je uglavnom određen farmakološkom aktivnošću ropinirola: promjene ponašanja, hipoprolaktinemija, smanjenje krvnog tlaka i srčanog ritma, ptoza i salivacija. Samo je u albino štakora primjećena degeneracija retine tijekom dugotrajnog ispitivanja pri najvišoj dozi (50 mg/kg/dan) te je vjerovatno povezana s povećanom izloženošću svjetlu.

Genotoksičnost

Genotoksičnost nije zabilježena u uobičajenom skupu *in vitro* i *in vivo* testova.

Karcinogenost

Dvogodišnja studija provedena na miševima i štakorima s dozama do 50 mg/kg/dan nije dokazala nikakav karcinogeni učinak na miševima.

Kod štakora su jedina oštećenja povezana s djelovanjem lijeka bila hiperplazija Leydigovih stanica i adenom testisa kao posljedica hiperprolaktinemičkog učinka ropinirola. Ova oštećenja se smatraju pojavom specifičnom za vrstu te ne predstavljaju opasnost u odnosu na kliničku primjenu ropinirola.

Sigurnosna farmakologija

In vitro studije su pokazale da ropinirol inhibira hERG-posredovane struje. Kod bolesnika koji su primali najveću preporučenu dozu (24 mg/ dan) IC₅₀ je bio 5 puta veći od očekivane maksimalne koncentracije u plazmi (pogledajte odjeljak 5.1).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra

hipromeloza
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karbomeri
ricinusovo ulje, hidrogenirano
magnezijev stearat

Film ovojnica

2 mg tablete s produženim oslobađanjem:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

4 mg i 8 mg tablete s produženim oslobađanjem:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (PVC/PVDC//Al): 28 tableta s produženim oslobađanjem (4 blistera po 7 tableta s produženim oslobađanjem), u kutiji.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

**Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.**

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Tableta s produženim oslobađanjem, 28 x 2 mg: 04-07.3-2-1066/21 od 07.02.2022.

Tableta s produženim oslobađanjem, 28 x 4 mg: 04-07.3-2-1065/21 od 07.02.2022.

Tableta s produženim oslobađanjem, 28 x 8 mg: 04-07.3-2-1064/21 od 07.02.2022.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.07.2023.godine

**Odobreno
ALMBIH
28.7.2023.**