

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Rolpryna SR 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Rolpryna SR 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Rolpryna SR 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

2 mg tablete s produljenim oslobađanjem: ružičaste, ovalne, bikonveksne tablete (duljina: cca. 15,1 mm, širina: cca. 8,1 mm, debljina: cca. 6,0 mm).

4 mg tablete s produljenim oslobađanjem: svijetlo smeđe, ovalne, bikonveksne tablete (duljina: cca. 15,1 mm, širina: cca. 8,1 mm, debljina: cca. 6,0 mm).

8 mg tablete s produljenim oslobađanjem: smečkasto-crvene, ovalne, bikonveksne tablete (duljina: cca. 15,1 mm, širina: cca. 8,1 mm, debljina: cca. 6,0 mm).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje Parkinsonove bolesti pod sljedećim uvjetima:

- početno liječenje u obliku monoterapije kako bi se odgodilo uvođenje levodope,
- u kombinaciji s levodopom, tijekom bolesti, kada se smanji 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

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Preporučuje se individualna titracija doze prema djelotvornosti i podnošljivosti.

##### *Početna titracija*

Početna doza ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem je 2 mg jednom dnevno tijekom prvog tjedna; od drugog tjedna liječenja potrebno je povisiti dozu na 4 mg jednom dnevno. Odgovor na terapiju može se uočiti pri dozi od 4 mg ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno.

Bolesnici koji započnu liječenje dozom od 2 mg/dan ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem i u kojih se razviju nuspojave koje ne mogu podnositi, mogu imati koristi od promjene terapije na

ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem i nižom dnevnom dozom, koja je podijeljena u tri jednake doze.

#### *Režim liječenja*

Bolesnike treba održavati na najnižoj dozi ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem kojom se postiže kontrola simptoma.

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

Ako uz dozu od 8 mg ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno još uvijek nije postignuta ili održana kontrola simptoma, dnevnu dozu se može povisivati za po 2 mg do 4 mg u intervalima od dva tjedna ili duže. Maksimalna dnevna doza ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem iznosi 24 mg.

Preporučuje se propisivanje bolesnicima najmanjeg broja ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem nužnog za postizanje potrebne doze korištenjem najjače dostupne jačine ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem.

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

Kada se Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem primjenjuju kao dopunska terapija uz levodopu, moguće je postupno smanjivati dozu levodope, ovisno o kliničkom odgovoru. U kliničkim ispitivanjima, doza levodope postupno je smanjena za oko 30% u bolesnika koji su istodobno uzimali ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem. U bolesnika s uznapredovanom Parkinsonovom bolesti, koji ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju u kombinaciji s levodopom, može se pojaviti diskinezija tijekom početne titracije ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem. U kliničkim ispitivanjima uočeno je da smanjenje doze levodope može umanjiti diskineziju (vidjeti dio 4.8.). Prilikom prelaska s drugog agonista dopamina na ropinirol potrebno je slijediti smjernice nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o prekidanju liječenja postojećim lijekom prije početka liječenja ropinirolom.

Kao i kod drugih agonista dopamina, ropinirol je potrebno ukidati postupno, smanjujući dnevnu dozu kroz razdoblje od jednog tjedna (vidjeti dio 4.4.).

#### *Prelazak s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem na Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem*

Bolesnike je moguće preko noći prebaciti s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem na Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem. Dozu Rolpryna SR tableta s produljenim oslobađanjem treba odrediti prema ukupnoj dnevnoj dozi ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem koju je bolesnik uzimao. Tablica ispod pokazuje preporučenu dozu Rolpryna SR tableta s produljenim oslobađanjem za bolesnike koji prelaze s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem.

#### *Prelazak s ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem na Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem*

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

Ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (mg)	Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (mg)
24	24

Nakon prelaska na Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem, doza se može prilagoditi ovisno o terapijskom odgovoru (vidjeti ranije opisane „Početnu titraciju“ i „Režim liječenja“).

#### *Pedijatrijska populacija*

Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem ne preporučuju se za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

#### *Starije osobe*

Klirens ropinirola je smanjen približno za 15% u bolesnika u dobi od 65 godina ili više. Iako prilagođavanje doze nije potrebno, dozu ropinirola treba individualno titrirati, uz pažljivo praćenje podnošljivosti, do optimalnog kliničkog odgovora. U osoba u dobi od 75 godina ili više može se razmotriti sporija titracija tijekom početka liječenja.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 50 ml/min) nije primijećena promjena klirensa ropinirola što upućuje da nije potrebna prilagodba doze u ovoj populaciji.

Ispitivanje u kojem se ispitala primjena ropinirola u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (bolesnici na hemodijalizi), pokazalo je da je potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika i to na sljedeći način: preporučena početna doza lijeka Rolpryna SR je 2 mg jednom dnevno. Sljedeća povećanja doze moraju se temeljiti na podnošljivosti i djelotvornosti lijeka. Najviša preporučena doza lijeka Rolpryna SR za bolesnike na redovitoj hemodijalizi je 18 mg dnevno. Dodatno povišenje doze nakon hemodijalize nije potrebno (vidjeti dio 5.2.).

Primjena ropinirola u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), koji nisu na redovitoj hemodijalizi, nije ispitivana.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ropinirol nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Primjena ropinirola u takvih bolesnika se ne preporučuje.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem se moraju uzimati jednom dnevno, svaki dan u približno isto doba dana. Tablete s produljenim oslobađanjem mogu se uzimati neovisno o jelu (vidjeti dio 5.2.).

Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, drobiti niti dijeliti jer je njihova ovojnica namijenjena osiguranju produljenog oslobađanja.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) bez redovite hemodijalize,
- oštećenje funkcije jetre.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Somnolencija i epizode iznenadnog nastupa sna

Ropinirol je povezan sa somnolencijom i epizodama naglog utonuća u san, osobito u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti. Zabilježeni su iznenadni nastupi sna tijekom dnevnih aktivnosti, u

nekim slučajevima bez svjesnosti ili znakova upozorenja (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike se mora na to upozoriti te savjetovati da za vrijeme liječenja ropinirolom budu oprezni tijekom vožnje ili upravljanja strojevima. Bolesnici u kojih je došlo do somnolencije i/ili epizode naglog utonuća u san moraju izbjegavati vožnju ili upravljanje strojevima. Može se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

#### Psihijatrijski ili psihotični poremećaji

Bolesnike s teškim psihijatrijskim ili psihotičnim poremećajima ili anamnezom ovih poremećaja ne smije se liječiti agonistima dopamina osim ako potencijalna korist ne nadilazi rizike.

#### Poremećaji kontrole impulsa

U bolesnika je potrebno redovito praćenje razvoja poremećaja kontrole impulsa. Bolesnike i njihove skrbnike bi trebalo upozoriti da se u ponašanju mogu javiti simptomi poremećaja kontrole impulsa uključujući patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prekomjerno jedenje i kompulzivno jedenje u bolesnika liječenih agonistima dopamina uključujući i Rolprynu SR. Potrebno je razmotriti smanjenje doze/postepeni prekid ako se takvi simptomi razviju. Poremećaji kontrole impulsa bili su općenito reverzibilni nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Rizični faktori, kao što je kompulzivno ponašanje u anamnezi, bili su prisutni u nekim slučajevima (vidjeti dio 4.8.).

#### 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 (NMS)

Simptomi koji ukazuju na neuroleptički maligni sindrom zabilježeni su kod naglog prekida terapije dopaminergicima. Stoga se preporučuje postupno ukidanje liječenja (vidjeti dio 4.2.).

#### Brz prolazak kroz gastrointestinalni sustav

Rolpryna SR tablete s produljenim oslobađanjem otpuštaju lijek tijekom 24 sata. U slučaju pojave brzog prolaska kroz gastrointestinalni sustav, moguć je rizik od nepotpunog oslobađanja lijeka i prolaska ostataka lijeka u stolicu.

#### Hipotenzija

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

#### Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Sindrom ustezanja od agonista dopamina (engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*) prijavljen je uz primjenu agonista dopamina, uključujući ropinirol (vidjeti dio 4.8.). Kod prekida liječenja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, doza ropinirola mora se postupno smanjivati (vidjeti dio 4.2.). Ograničeni podaci ukazuju na to da bolesnici s poremećajima kontrole impulsa i oni koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu biti izloženi većem riziku od razvoja sindroma ustezanja od agonista dopamina. Simptomi ustezanja mogu uključivati apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol, te ne odgovaraju na levodopu. Prije postupnog smanjivanja doze i prekida primjene ropinirola, bolesnike je potrebno obavijestiti o potencijalnim simptomima ustezanja. Bolesnike je potrebno pomno pratiti tijekom postupnog smanjivanja doze i prekida primjene. U slučaju teških i/ili ustrajnih simptoma ustezanja, može se razmotriti privremena ponovna primjena ropinirola u najnižoj učinkovitoj dozi.

#### Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Potrebno je obavijestiti bolesnike da se mogu javiti halucinacije.

#### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli 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 prilagodbu doze ovih lijekova.

Neuroleptici i drugi antagonisti dopamina s centralnim djelovanjem, poput sulpirida ili metoklopramida, mogu smanjiti učinkovitost ropinirola te se stoga treba izbjegavati istodobna primjena ovih lijekova s ropinirolom.

U bolesnika liječenih visokim dozama estrogena primijećene su povišene koncentracije ropinirola u plazmi. U bolesnika koji već primaju hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), terapija ropinirolom se može započeti na uobičajen način. Međutim, može biti potrebno prilagoditi dozu ropinirola u skladu s kliničkim odgovorom, ako se HNL prekine ili uvede tijekom liječenja ropinirolom.

Ropinirol se uglavnom metabolizira putem citokroma P450 izoenzima CYP1A2. Farmakokinetičko ispitivanje (s ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem u dozi od 2 mg tri puta na dan) u bolesnika s Parkinsonovom bolesti pokazalo je da je ciprofloksacin povećao maksimalnu koncentraciju ropinirola ( $C_{max}$ ) za 60% i površinu ispod krivulje (AUC) za 84%, što ukazuje na potencijalni rizik od razvoja štetnih događaja. Stoga, u 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. ciprofloksacin, enoksacin ili fluvoksamin.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcije između ropinirola (s ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem u dozi od 2 mg tri puta dnevno) i teofilina, supstrata CYP1A2, u bolesnika s Parkinsonovom bolesti nije otkrilo nikakvu promjenu u farmakokinetici ni ropinirola ni teofilina.

Poznato je da pušenje inducira metabolizam putem CYP1A2 te stoga može biti potrebna prilagodba doze ropinirola ako bolesnici prestanu ili počnu pušiti tijekom liječenja ropinirolom.

U bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju antagonistima vitamina K i ropinirola zabilježeni su slučajevi neuravnoteženog INR-a. Nužno je povećano kliničko i biološko praćenje (INR-a).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni ropinirola u trudnica. Koncentracije ropinirola mogu se postupno povećavati tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.2.).

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Kako nije poznat potencijalni rizik za ljude, ne preporučuje se primjena ropinirola tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist za bolesnicu nije veća od potencijalnog rizika za fetus.

##### Dojenje

Pokazalo se da materijal koji potječe od ropinirola prelazi u mlijeko štakorica u malim količinama. Nije poznato izlučuju li se ropinirol i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojilje ne bi smjele uzimati ropinirol jer on može inhibirati izlučivanje mlijeka.

##### Plodnost

Nema podataka o učincima ropinirola na plodnost ljudi. U ispitivanjima utjecaja na plodnost ženki štakora primijećeni su učinci na implantaciju, no nisu primijećeni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ropinirol značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike liječene ropinirolom u kojih dođe do halucinacija, somnolencije i/ili epizoda naglog utonuća u san treba upozoriti da ne smiju voziti niti sudjelovati u aktivnostima u kojima bi smanjena pozornost mogla njih ili druge izvrnuti riziku od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. upravljanje strojevima) sve dok takve ponavljajuće epizode i somnolencija ne prođu (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.8. Nuspojave

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

Učestalost nuspojava 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 ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Sljedeće su nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja (s dozama do 24 mg/dan) ili u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s Parkinsonovom bolešću koji su primjenjivali ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem.

	Monoterapija	Kombinirana terapija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti (uključujući urtikariju, angioedem, osip, svrbež)	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		
Često	Halucinacije	
		Konfuzija
Manje često	Psihotične reakcije (osim halucinacija) uključujući delirij, deluzije i paranoju	
Nepoznato	Poremećaji kontrole impulsa: patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prekomjerno jedenje i kompulzivno jedenje zabilježeni su tijekom post-marketinškog praćenja (vidjeti dio 4.4.).	
	Manija (vidjeti dio 4.4.), agresija*, sindrom dopaminske disregulacije	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
Vrlo često	Somnolencija	Somnolencija**
	Sinkopa	Diskinezija***
Često	Omaglica (uključujući vrtoglavicu), iznenadni nastup sna	
Manje često	Pretjerana somnolencija tijekom dana	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		
Često		Posturalna hipotenzija, hipotenzija
Manje često	Posturalna hipotenzija, hipotenzija	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		
Manje često	Štucavica	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
Vrlo često	Mučnina	Mučnina****
Često	Konstipacija, žgaravica	

	Povraćanje, bol u trbuhu	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
Nepoznato	Jetrene reakcije (uglavnom povišene razine jetrenih enzima)	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		
Nepoznato	Spontana erekcija penisa	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
Često	Periferni edemi	
	Edemi nogu	
Nepoznato	Sindrom ustezanja od agonista dopamina (uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol)*****	

\* Agresija je bila povezana sa psihotičnim reakcijama kao i kompulzivnim simptomima.

\*\* U kliničkim ispitivanjima kombiniranog liječenja somnolencija je vrlo često bila zabilježena kod formulacije s trenutnim oslobađanjem te često kod formulacije s produljenim oslobađanjem.

\*\*\* Kod početne titracije ropinirola u bolesnika s uznapredovanom Parkinsonovom bolesti, može se pojaviti diskinezija.

\*\*\*\* U kliničkim ispitivanjima kombiniranog liječenja mučnina je vrlo često bila zabilježena kod formulacije s trenutnim oslobađanjem te često kod formulacije s produljenim oslobađanjem.

\*\*\*\*\* Kod postupnog smanjivanja doze ili prekida primjene agonista dopamina, uključujući ropinirol, mogu nastupiti nemotoričke nuspojave (vidjeti dio 4.4.).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

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

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: dopaminergici, agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC04

#### Mehanizam djelovanja

Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina koji stimulira strijatalne dopaminske receptore.

Ropinirol ublažava manjak dopamina karakterističan za Parkinsonovu bolest stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu.

Ropinirol djeluje na hipotalamus i hipofizu inhibirajući izlučivanje prolaktina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dvostruko slijepo, križno (*crossover*) ispitivanje monoterapije s tri perioda, ukupnog trajanja 36 tjedana, provedeno na 161 bolesniku s ranim stadijem Parkinsonove bolesti pokazalo je da ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem nisu inferiorne ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem u

postizanju primarnog ishoda, terapijske razlike mjerene kao promjena motoričkog rezultata u odnosu na početne vrijednosti na unificiranoj skali procjene Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - UPDRS gdje je motorički rezultat definiran s 3 boda kao granica ne-inferiornosti). Prilagođena prosječna razlika između ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem i ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem u kliničkom ishodu ispitivanja bila je -0,7 bodova (95% CI: [-1,51, 0,10],  $p=0,0842$ ).

Nakon trenutnog prelaska na sličnu dozu alternativnog oblika tableta, nije bilo razlike u profilu nuspojava te je u manje od 3% bolesnika bila potrebna prilagodba doze (u svim prilagodbama doza je bila povišena za 1 stupanj doziranja. U nijednog bolesnika nije bilo potrebno snižavati dozu).

Dvostruko slijepo placebo kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina, u trajanju od 24 tjedna, provedeno za ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem u bolesnika s Parkinsonovom bolešću u kojih nije bila postignuta optimalna kontrola levodopom, pokazalo je klinički relevantnu i statistički značajnu superiornost nad placebo u primarnom ishodu - promjeni od početnih vrijednosti u dnevnom „off“ razdoblju (prilagođena prosječna terapijska razlika -1,7 sati (95% CI: [-2,34, -1,09],  $p<0,0001$ ). Ovo je potkrijepljeno sekundarnim parametrima djelotvornosti - promjene od početnih vrijednosti u ukupnom dnevnom „on“ razdoblju (+1,7 sati (95% CI: [1,06, 2,33],  $p<0,0001$ ) te ukupnom dnevnom „on“ razdoblju bez problematičnih diskinezija (+1,5 sati (95% CI: [0,85, 2,13],  $p<0,0001$ ). Važno je da nije bilo znakova porasta od početnih vrijednosti u dnevnom „on“ razdoblju s problematičnim diskinezijama, niti iz podataka iz dnevničkih tablica, niti na UPDRS skali.

#### Ispitivanje učinka ropinirola na srčanu repolarizaciju

Temeljito ispitivanje provedeno na zdravim muškim i ženskim dobrovoljcima, koji su jednom dnevno primali ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem u dozi od 0,5, 1, 2 i 4 mg, pokazalo je kod doze od 1 mg najveći porast duljine QT intervala od 3,46 milisekundi (točka procjene) u usporedbi s placebo. Gornja granica jednostranog 95% intervala pouzdanosti za najveći srednji učinak bila je manja od 7,5 milisekundi. Učinak ropinirola u višim dozama nije sustavno ocijenjen.

Dostupni klinički podaci iz temeljitog ispitivanja QT ne ukazuju na rizik produljenja QT intervala kod doza do 4 mg ropinirola na dan. Rizik produljenja QT intervala se ne može posve isključiti jer nije provedeno temeljito ispitivanje QT-a s dozama do 24 mg/dan.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Bioraspoloživost ropinirola iznosi približno 50% (36–57%). Nakon oralne primjene ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem, koncentracija u plazmi raste sporo, a medijan vremena postizanja maksimalne koncentracije lijeka ( $C_{max}$ ) bio je između 6 do 10 sati.

U ispitivanju dinamičke ravnoteže provedenom na 25 bolesnika s Parkinsonovom bolesti, koji su jednom dnevno primali ropinirol tablete s produljenim 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 3,0 sata. Međutim, nije vjerojatno da bi ove promjene mogle biti klinički značajne (npr. da bi mogle dovesti do povećane učestalosti štetnih događaja).

Sistemska izlaganje ropinirolu usporedivo je za ropinirol tablete s produljenim 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 metabolizira putem CYP1A2, a njegovi se metaboliti uglavnom izlučuju urinom. Glavni metabolit je najmanje 100 puta manje djelotvoran od ropinirola u životinjskim modelima dopaminergičkog djelovanja.



### Eliminacija

Ropinirol se odstranjuje iz sistemske cirkulacije s prosječnim poluvremenom eliminacije od približno 6 sati. Porast sistemske izloženosti ropinirolu ( $C_{\max}$  i AUC) približno je proporcionalan porastu doze pri rasponu terapijskih doza. Nisu ustanovljene 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 produljenim oslobađanjem, varijabilnost među pojedincima bila je između 30% i 55% za  $C_{\max}$  te između 40% i 70% za AUC.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije zamijećena promjena farmakokinetičkog profila ropinirola u liječenju Parkinsonove bolesti u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti, koji su na redovitoj hemodijalizi, oralni klirens ropinirola smanjen je za oko 30%. Oralni klirens metabolita SKF-104557 i SKF-89124 je također smanjen oko 80% odnosno 60%. Stoga je u takvih bolesnika maksimalna preporučena doza ropinirola za liječenje Parkinsonove bolesti ograničena na 18 mg dnevno (vidjeti dio 4.2.).

### *Trudnoća*

Predviđa se da će fiziološke promjene u trudnoći (uključujući smanjenje aktivnosti CYP1A2) postupno dovesti do povećane sistemske izloženosti majke ropinirolu (vidjeti također dio 4.6.).

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima plodnosti na ženkama štakora primijećeni su učinci na implantaciju zbog sniženja razine prolaktina uzrokovano djelovanjem ropinirola. Treba napomenuti da prolaktin nije neophodan za implantaciju u ljudi.

Primjena ropinirola kod skotnih štakorica u toksičnim dozama za majku rezultirala je smanjenjem fetalne tjelesne težine pri dozi od 60 mg/kg/dan (srednja vrijednost AUC-a u štakora približno dvostruko viša od najviše vrijednosti AUC-a pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (MRHD, engl. *Maximum Recommended Human Dose*)), povećanom fetalnom smrtnošću pri dozi od 90 mg/kg/dan (približno trostruko više od najviše vrijednosti AUC-a pri MRHD) i malformacijama prstiju pri dozi od 150 mg/kg/dan (približno 5 puta više od najviše vrijednosti AUC-a pri MRHD).

Teratogeni učinak nije utvrđen u štakora pri dozi od 120 mg/kg/dan (približno 4 puta više od najviše vrijednosti AUC-a pri MRHD) i nije bilo pokazatelja o učinku tijekom organogeneze u kunića kada se ropinirol primjenjivao sam u dozi od 20 mg/kg (9,5 puta više od srednje vrijednosti  $C_{\max}$  u ljudi pri MRHD). Međutim, kada je ropinirol u dozi od 10 mg/kg (4,8 puta više od srednje vrijednosti  $C_{\max}$  u ljudi pri MRHD) primijenjen kunićima u kombinaciji s peroralnom L-dopom, to je dovelo do više incidencije i veće težine malformacija prstiju nego kod primjene samo L-dope.

### 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 primijećena degeneracija mrežnice tijekom dugotrajnog ispitivanja pri najvišoj dozi (50 mg/kg/dan) te je vjerojatno povezana s povećanom izloženošću svjetlosti.

### Genotoksičnost

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

### Kancerogenost

Dvogodišnja ispitivanja provedena na miševima i štakorima s dozama do 50 mg/kg/dan nisu pokazala nikakav kancerogeni učinak na miševima. U štakora su jedina oštećenja povezana s djelovanjem lijeka bila hiperplazija Leydigovih stanica i adenom testisa kao posljedica hiperprolaktinemičkog učinka ropinirola. Ta se oštećenja smatraju pojavom specifičnom za vrstu i ne predstavljaju opasnost u pogledu kliničke primjene ropinirola.

### Sigurnosna farmakologija

*In vitro* ispitivanja su pokazala da ropinirol inhibira hERG-posredovane struje. U bolesnika koji su primali najveću preporučenu dozu (24 mg/dan) IC<sub>50</sub> je bio 5 puta veći od očekivane maksimalne koncentracije u plazmi (vidjeti dio 5.1.).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra

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

#### Film ovojnica

*2 mg tablete s produljenim oslobađanjem:*

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

*4 mg i 8 mg tablete s produljenim 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 valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

21, 28, 42 ili 84 tablete s produljenim oslobađanjem, u blisteru (OPA/Al/PVC//Al), u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Rolpryna SR 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-837406443

Rolpryna SR 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-942067169

Rolpryna SR 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-841635502

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. srpnja 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. srpnja 2023.