Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lirona XL 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Lirona XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Lirona XL 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lirona XL 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 2 mg ropinirola u obliku ropinirolklorida.
Lirona XL 4 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4 mg ropinirola u obliku ropinirolklorida.
Lirona XL 8 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 8 mg ropinirola u obliku ropinirolklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Lirona XL 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem: svaka tableta sadrži 1,8 mg laktoza hidrata.
Lirona XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem: svaka tableta sadrži 0,81 mg boje sunset yellow FCF (E110).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Lirona XL 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete promjera oko 6,8 mm.
Lirona XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem su svijetlo smeđe, ovalne, bikonveksne tablete, dimenzija 12,5 mm x 6,5 mm.
Lirona XL 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem su crvene, ovalne, bikonveksne tablete, dimenzija 19,2 mm x 10,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje Parkinsonove bolesti pod sljedećim uvjetima:
- početno liječenje kao monoterapija kako bi se odgodilo uvođenje liječenja levodopom
- u kombinaciji s levodopom, kada se učinak levodope smanji ili postane nekonzistentan, te se pojave tzv. fluktuacije terapijskog učinka („završetak doze“ ili „on-off“ tip fluktuacije).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Odrasli
Početnu dozu preporučuje se individualno odrediti s obzirom na djelotvornost i podnošljivost lijeka.

Početna titracija
Početna doza ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem je 2 mg jednom dnevno tijekom prvog tjedna; tu dozu treba povećati na 4 mg jednom dnevno od drugog tjedna liječenja. Terapijski odgovor može se primijetiti pri primjeni doze od 4 mg ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno.

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

U bolesnika u kojih je liječenje započeto dozom od 2 mg ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno i u kojih se razviju nepodnošljive nuspojave, može se pokazati korisnim prelazak na liječenje ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem, u nižoj dnevnoj dozi, podijeljenoj u tri jednake doze.

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

Ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može postići ili održavati dozom od 4 mg ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno, dnevna se doza može povećati za 2 mg u tjednim (ili dužim) razmacima, i to do doze od 8 mg ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jednom dnevno.
Međutim, ako se zadovoljavajuća kontrola simptoma ne može postići ili održavati niti dozom od 8 mg jednom dnevno, dnevna se doza može povećati za 2 mg do 4 mg u dvotjednim (ili dužim) razmacima do maksimalne dnevne doze od 24 mg.

Preporučuje se primjena minimalnog broja ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem potrebnog za postizanje odgovarajuće doze, i to uporabom najviših dostupnih jačina ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem.

U slučaju jednodnevnog ili višednevnog prekida terapije, pri ponovnom uvođenju terapije treba razmotriti titraciju doze (vidjeti tekst iznad).

Kad se ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem primjenjuju kao dodatna terapija uz levodopu, moguće je postupno smanjiti istodobno primijenjenu dozu levodope, ovisno o kliničkom odgovoru. U kliničkim ispitivanjima doza levodope je postupno smanjivana za otprilike 30% u bolesnika koji su istovremeno uzimali ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem. U bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, koji ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju u kombinaciji s i 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 terapije nekim drugim agonistom dopamina na ropinirol, prije uvođenja ropinirola treba slijediti smjernice nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet o prestanku uzimanja postojećeg lijeka.

Prekid liječenja
Kao i prilikom primjene drugih agonista dopamina, potrebno je postupno ukinuti terapiju ropinirolom, smanjujući njegovu dnevnu dozu tijekom razdoblja od tjedan dana (vidjeti dio 4.4.).

Prelazak s liječenja ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem na liječenje ropinirol tabletama s produljenim oslobađanjem
Bolesnici mogu sljedeće jutro prijeći s liječenja ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem na ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem.

Dozu ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem treba odrediti prema ukupnoj dnevnoj dozi formulacije s trenutnim oslobađanjem koju je bolesnik dobivao. Preporučena doza za zamjenu ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem onima s produljenim oslobađanjem navedena je u tablici u daljnjem tekstu (Tablica 1).

Tablica 1.

Ropinirol tablete s trenutnim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (mg)	**Ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (mg)**
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Nakon prelaska na ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem, doza se može prilagođavati ovisno o terapijskom odgovoru (vidjeti dio„Početna titracija“ i „Režim liječenja“ u prethodnom tekstu).

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija
Ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem ne preporučuje se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti u tim dobnim skupinama.

Starije osobe
Klirens ropinirola snižen je približno za 15% u bolesnika starijih 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 na početku liječenja treba razmotriti mogućnost sporijeg titriranja doze.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 50 ml/min) nisu zamijećene promjene klirensa ropinirola, što upućuje da nije potrebna prilagodba doze u ovoj skupini bolesnika.

Studija u kojoj je ispitivana primjena ropinirola u bolesnika s završnim stadijem bubrežne bolesti (bolesnici na hemodijalizi), pokazala je da je potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika i to na sljedeći način: preporučena početna doza ropinirola je 2 mg jednom dnevno. Sljedeća povećanja doze moraju se temeljiti na podnošljivosti i djelotvornosti lijeka. Najviša preporučena doza ropinirola 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 bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min), koji nisu na redovitoj hemodijalizi, nije ispitivana.

Oštećenje funkcije jetre
Nije ispitivana primjena ropinirola u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre. Ne preporučuje se primjena ropinirola u tih bolesnika.

Način primjene
Za primjenu kroz usta.

Lirona XL tablete s produljenim oslobađanjem treba uzimati jednom dnevno i to svaki dan u približno isto vrijeme.
Mogu se uzimati neovisno o jelu (vidjeti dio 5.2.).
Lirona XL tablete s produljenim oslobađanjem treba progutati cijele. Tablete se ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

- 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
Primjena ropinirola povezana je sa somnolencijom i epizodama naglog nastupa sna, posebno u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Zabilježeni su iznenadni nagli nastupi sna tijekom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svjesnosti o istome ili znakova upozorenja (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome i savjetovati im da tijekom terapije ropinirolom budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se javila somnolencija i/ili epizoda naglog nastupa sna ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima. Također, može se razmotriti i smanjenje doze ili prekid terapije.

Psihijatrijski ili psihotični poremećaji
Bolesnici s težim psihijatrijskim ili psihotičnim poremećajima ili s takvim poremećajima u anamnezi, ne smiju se liječiti agonistima dopamina osim ako potencijalna korist nadilazi rizike (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji kontrole impulsa
U bolesnika je potrebno redovito pratiti razvoj 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, agresivna ponašanja, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prekomjerno jedenje i kompulzivno jedenje u bolesnika liječenih agonistima dopamina uključujući i ropinirol tablete. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeni prekid liječenja ukoliko 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 lijekom Lirona XL tablete 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 maligni neuroleptički sindrom uočeni su pri naglom prekidu dopaminergičke terapije. Stoga se preporučuje postepeno smanjivanje doze (vidjeti poglavlje 4.2.).

Brz prolazak kroz gastrointestinalni sustav
Lirona XL tablete s produljenim oslobađanjem postupno otpuštaju lijek tijekom 24 sata. U slučaju pojave brzog prolaska kroz probavni sustav postoji rizik od nepotpunog oslobađanja lijeka i prelaska ostataka lijeka u stolicu.

Hipotenzija
Zbog rizika razvoja hipotenzije u bolesnika s ozbiljnim kardiovaskularnim bolestima (posebno s koronarnom insuficijencijom) preporučuje se kontrola krvnog tlaka, osobito na početku liječenja.

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, koja može biti jaka, te ne odgovaraju na liječenje levodopom. Prije postupnog smanjivanja doze i

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

prekida primjene ropinirola, bolesnike je potrebno obavijestiti o mogućoj pojavi simptoma ustezanja. Bolesnike je potrebno pomno pratiti tijekom postupnog smanjivanja doze i prekida primjene lijeka. U slučaju pojave 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Lirona XL 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Lirona XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže azo bojilo sunset yellow (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Lirona XL sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema farmakokinetičkih interakcija između ropinirola i levodope ili domperidona koje bi zahtijevale prilagodbu doze tih lijekova.

Neuroleptici i ostali antagonisti dopamina s djelovanjem na središnji živčani sustav, poput sulpirida ili metoklopramida, mogu smanjiti djelotvornost ropinirola i stoga treba izbjegavati njihovu istovremenu primjenu.

Povećane koncentracije ropinirola u plazmi opažene su u bolesnika liječenih visokim dozama estrogena. U bolesnika na nadomjesnoj hormonskoj terapiji liječenje ropinirolom može se započeti na uobičajeni način. Međutim, u slučaju prekida nadomjesne hormonske terapije ili njenog uvođenja tijekom liječenja ropinirolom, dozu će možda biti potrebno podesiti u skladu s kliničkim odgovorom.

Metabolizam ropinirola uglavnom se odvija putem citokrom P450 CYP1A2. Farmakokinetičkim ispitivanjem (ropinirol filmom obložene tablete s trenutnim oslobađanjem u dozi od 2 mg, tri puta dnevno) u bolesnika s Parkinsonovom bolešću utvrđeno je da ciprofloksacin povećava maksimalne koncentracije ropinirola (C_{max}) za 60%, a površinu ispod koncentracijske krivulje (AUC) za 84%, što ukazuje na potencijalni rizik od razvoja nuspojava. Stoga u bolesnika koji već primaju ropinirol može biti potrebno prilagoditi njegovu dozu prilikom uvođenja ili prekidanja terapije lijekovima za koje je poznato da inhibiraju CYP1A2, primjerice ciprofloksacin, enoksacin ili fluvoksamin.

Farmakokinetičkim ispitivanjem interakcija između ropinirola (ropinirol filmom obložene tablete s trenutnim oslobađanjem u dozi od 2 mg tri puta dnevno) i teofilina, supstrata CYP1A2, provedenim u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, nisu otkrivene promjene ni u farmakokinetici ropinirola ni u farmakokinetici teofilina.

Poznato je da pušenje inducira metabolizam CYP1A2, stoga u bolesnika koji prestanu ili počnu pušiti tijekom terapije ropinirolom, može biti potrebna prilagodba njegove doze.

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

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni ropinirola u trudnoći. Koncentracije ropinirola mogu se postupno povećati tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.2.).
Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Budući da mogući rizik za ljude nije poznat, ne preporučuje se primjena ropinirola tijekom trudnoće osim ako je moguća korist za majku veća od mogućeg 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 koji su liječeni ropinirolom i u kojih se javlja somnolencija i/ili epizode naglog nastupa sna treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne sudjeluju u aktivnostima tijekom kojih bi uslijed smanjene pažnje mogli sebe ili druge izložiti riziku od ozbiljnih ozljeda i/ili smrti (npr. radom na strojevima), sve dok se takve epizode i/ili somnolencija ne povuku (vidjeti dio 4.4.).

4.8. Nuspojave

Zabilježene nuspojave tablično su prikazane prema klasi organskih sustava, učestalosti, i ovisno o tome jesu li prijavljene za monoterapiju ropinirolom ili u kombinaciji s levodopom.

Učestalost nuspojava definirana je prema sljedećim pravilima: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).
Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja (s dozama do 24 mg/dan) ili u postmarketinškim izvješćima u bolesnika s Parkinsonovom bolesti koji su uzimali ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem:

Organski sustav	*Monoterapija*	*Kombinirana terapija*
Poremećaji imunološkog sustava		
Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti (uključujući urtikariju, angioedem, osip, pruritus)	
Psihijatrijski poremećaji		
Često	Halucinacije	
		Konfuzija
Manje često	Psihotične reakcije (osim halucinacija) uključujući delirij, deluzije i paranoju.	

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

Nepoznato	Poremećaji kontrole impulsa: patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, agresija, 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	
Poremećaji živčanog sustava		
Vrlo često	Somnolencija	Somnolencija**
	Sinkopa	Diskinezija***
Često	Omaglica (uključujući vrtoglavicu), iznenadni nastup sna	
Manje često	Pretjerana somnolencija tijekom dana	
Krvožilni poremećaji		
Često		Posturalna hipotenzija, hipotenzija
Manje često	Posturalna hipotenzija, hipotenzija	
Poremećaji probavnog sustava		
Vrlo često	Mučnina	Mučnina****
Često	Konstipacija, žgaravica	
	Povraćanje, bolovi u abdomenu	
Poremećaji jetre i žuči		
Nepoznata učestalost	Jetrene reakcije, većinom povišene razine jetrenih enzima	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		
Nepoznato	Spontana erekcija penisa	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Manje često	Štucavica	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Često	Periferni edemi	
	Edemi nogu	
Nepoznato	Sindrom ustezanja od agonista dopamina (uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol)*****	

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

* Agresija je bila povezana sa psihotičkim 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.
*** Pri početnoj titraciji doze ropinirola u bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću 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.
***** Pri postupnom smanjivanju doze ili prekidu 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 njegovim dopaminergičkim djelovanjem. Ovi se simptomi mogu ublažiti odgovarajućim liječenjem antagonistima dopamina poput neuroleptika ili metoklopramida.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstava

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici; Agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC04

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

Ropinirol ublažava nedostatak dopamina karakterističan za Parkinsonovu bolest stimulacijom dopaminskih receptora strijatalnog sustava.

Ropinirol djeluje u hipotalamusu i hipofizi inhibirajući sekreciju prolaktina.

Klinička djelotvornost i sigurnost
U dvostruko slijepom, križnom ispitivanju monoterapije s tri perioda, tijekom 36 tjedana, provedenom na 161 bolesniku u ranoj fazi Parkinsonove bolesti, otkriveno je da ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem nisu inferiorne ropinirol tabletama s trenutnim oslobađanjem u postizanju primarnog ishoda, odnosno terapijske razlike mjerene kao promjena motoričkog rezultata u odnosu na početne vrijednosti na unificiranoj skali procjene Parkinsonove bolesti (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS* na kojoj je motorički rezultat definiran sa 3 boda kao granica neinferiornosti). Prilagođena prosječna razlika između ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem i ropinirol tableta s trenutnim oslobađanjem kao ishod ispitivanja iznosila je -0,7 bodova (interval pouzdanosti od 95%: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Nije bilo razlike u profilu nuspojava nakon prelaska na sličnu dozu alternativne formulacije te je u manje od 3% oboljelih bilo potrebno prilagoditi dozu (sve prilagodbe doze odnosile su se na jednostupanjsko povišenje doze. Nijednom bolesniku nije bilo potrebno smanjiti dozu).

U dvostruko slijepom placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna u koje su bili uključeni bolesnici s Parkinsonovom bolešću koji nisu optimalno kontrolirani levodopom, tablete ropinirola s produljenim oslobađanjem pokazale su klinički relevantnu i statistički značajnu superiornost nad placebom u primarnom ishodu – promjeni u odnosu na početne vrijednosti u dnevnom „*off*“ razdoblju (prilagođena prosječna terapijska razlika -1,7 sati [interval pouzdanosti od 95%: [-2,34, -1,09], p<0,0001). Taj nalaz podupiru i sekundarni parametri djelotvornosti – promjene u odnosu na početne vrijednosti u

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

ukupnom dnevnom *„on“* razdoblju (+1,7 sati (interval pouzdanosti od 95%: [1,06, 2,33], p<0,0001) te ukupnom dnevnom *„on“* razdoblju bez značajnih diskinezija (+1,5 sati [interval pouzdanosti od 95%: [0,85, 2,13], p<0,0001). Važno je da nije bilo znakova pogoršanja diskinezije tijekom dana za vrijeme *„on“* razdoblja, niti iz podataka iz dnevničkih tablica, niti na UPDRS skali.

Ispitivanje utjecaja ropinirola na repolarizaciju srca
Ispitivanje provedeno na zdravim muškim i ženskim dobrovoljcima, koji su jednom dnevno primali tablete ropinirola s trenutnim oslobađanjem u dozi od 0,5, 1, 2 i 4 mg, pokazalo je pri dozi od 1 mg najveće produljenje QT intervala od 3,46 milisekundi u usporedbi s placebom. Gornja granica jednostranog 95% intervala pouzdanosti za najveći srednji učinak bila je manja od 7,5 milisekundi. Učinak viših doza ropinirola nije bio sustavno ocijenjen.

Dostupni klinički podaci ne ukazuju na rizik produljenja QT intervala pri dozi od 4 mg ropinirola na dan. Međutim, rizik od produljenja QT intervala ne može se isključiti pri višim dozama lijeka jer učinak dnevnih doza do 24 mg na QT interval nije proučavan.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Bioraspoloživost ropinirola iznosi približno 50% (36–57%). Nakon oralne primjene ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem koncentracije ropinirola u plazmi rastu sporo, a srednje vrijeme potrebno za postizanje maksimalnih koncentracija (C_{max}) obično iznosi između 6 i 10 sati.
U studiji dinamičke ravnoteže provedenoj na 25 bolesnika s Parkinsonovom bolesti, koji su jednom dnevno primali 12 mg ropinirola u tabletama s produljenim oslobađanjem, obrok bogat mastima povećao je sistemsku izloženost ropinirolu koja se očitovala u prosječnom porastu površine ispod koncentracijske krivulje (AUC) od 20 % te prosječnom porastu maksimalne koncentracije (C_{max}) od 44 %. T_{max} bio je odgođen za 3,0 sata. Međutim, nije vjerojatno da bi ove promjene mogle biti klinički značajne (npr. povećanje incidencije štetnih događaja).

Pri istoj dnevnoj dozi sistemska izloženost ropinirolu usporediva je za ropinirol tablete s produljenim oslobađanjem i ropinirol filmom obložene tablete s trenutnim oslobađanjem.

Distribucija
Vezanje ropinirola na proteine plazme je nisko (10–40%). Sukladno visokoj lipofilnosti, ropinirol ima veliki volumen raspodjele (oko 7 l/kg).

Biotransformacija
Ropinirol se prvenstveno metabolizira putem CYP1A2, a njegovi se metaboliti uglavnom izlučuju urinom. U životinjskim modelima dopaminergičkog djelovanja glavni je metabolit najmanje 100 puta manje potentan od ropinirola.

Eliminacija
Ropinirol se izlučuje iz sistemskog krvotoka s prosječnim poluvremenom eliminacije od oko 6 sati. Porast sistemske izloženosti (C_{max} i AUC) ropinirola približno je proporcionalan u rasponu terapijskih doza. Nisu zabilježene promjene u oralnom klirensu ropinirola nakon jednokratne i ponovljene oralne primjene. Opažena je velika interindividualna varijabilnost farmakokinetičkih parametara. Nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže kod primjene ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem, interindividualna varijabilnost iznosila 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%

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

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 smanjenu aktivnost CYP1A2) postupno dovesti do povećane sistemske izloženosti ropinirolu kod majki (vidjeti 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 uzrokovanog 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 kod 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 u albino štakora primijećena je degeneracija retine tijekom dugotrajnog ispitivanja pri najvišoj dozi (50 mg/kg/dan), i vjerojatno je povezana s povećanom izloženošću svjetlosti.

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

Kancerogenost
Dvogodišnja ispitivanja provedena su na miševima i štakorima s dozama do 50 mg/kg dnevno. Ispitivanjem na miševima nisu otkriveni kancerogeni učinci. U ispitivanjima na štakorima, jedine lezije povezane s lijekom bile su hiperplazija Leydigovih stanica i adenom testisa uslijed hipoprolaktinemičkog učinka ropinirola. Te se lezije smatraju specifičnima za vrstu i ne predstavljaju opasnost pri kliničkoj primjeni ropinirola.

Sigurnosna farmakologija
In vitro ispitivanja pokazala su da ropinirol inhibira hERG-posredovane struje. Vrijednost IC_{50} je peterostruko veća od očekivanih maksimalnih koncentracija u plazmi u bolesnika liječenih najvišom preporučenom dozom (24 mg/dan) (vidjeti dio 5.1.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
amonio-metakrilat kopolimer, vrst B
hipromeloza
natrijev laurilsulfat

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

kopovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete od 2 mg:
opadry II pink 32K14834:
laktoza hidrat
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, crveni (E172)

Ovojnica tablete od 4 mg:
opadry TAN OY-27207:
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 400
indigo carmine aluminium lake (E132)
sunset yellow aluminium lake (E110)

Ovojnica tablete od 8 mg:
opadry red 03B25227:
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol 400
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25ºC.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta s produljenim oslobađanjem u bijelom, neprozirnom blisteru (PVC/PCTFE//Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lirona XL 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-394324006
Lirona XL 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-747295632
Lirona XL 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-957203545

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. travnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. siječnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

8. lipnja 2026.

HALMED
17 - 09 - 2026
ODOBRENO