

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ropinirol Viatris 1 mg
Ropinirol Viatris 2 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta Ropinirol Viatris 1 mg obsahuje 1 mg ropinirolu (vo forme hydrochloridu).

Jedna filmom obalená tableta Ropinirol Viatris 2 mg obsahuje 2 mg ropinirolu (vo forme hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 54,25 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ropinirol Viatris 1 mg: zelené bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na oboch stranách.

Ropinirol Viatris 2 mg: svetloružové bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na liečbu Parkinsonovej choroby za nasledovných podmienok:

- začiatočná liečba ako monoterapia za účelom oddialiť začatie liečby levodopou
- v kombinácii s levodopou v priebehu ochorenia, keď sa účinok levodopy skracuje alebo sa stáva neúplným a dochádza k fluktuáciám terapeutického účinku (fluktuácie typu „end of dose“ alebo „on-off“)
- na symptomatickú liečbu stredne závažného až závažného idiopatického syndrómu nepokojných nôh (RLS) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dospelí

Odporúča sa individuálna titrácia dávky na základe účinnosti a znášanlivosti.

Parkinsonova choroba

Ropinirol sa má užívať trikrát denne, najlepšie s jedlom, aby sa zlepšila gastrointestinálna znášanlivosť.

Začiatok liečby

Začiatková dávka ropinirolu má byť 0,25 mg trikrát denne počas prvého týždňa. Potom sa dávka ropinirolu môže zvyšovať o 0,25 mg trikrát denne podľa nasledovnej schémy:

Týždeň	1	2	3	4
Jednotlivá dávka (mg) ropinirolu	0,25	0,5	0,75	1,0
Celková denná dávka (mg) ropinirolu	0,75	1,5	2,25	3,0

Terapeutický režim

Po začiatkovej titracii dávky je možné zvyšovať dávku ropinirolu týždenne o 0,5 mg až 1 mg trikrát denne (1,5 až 3 mg/deň).

Odpoveď na liečbu možno pozorovať pri dávke 3 až 9 mg/deň ropinirolu. Ak sa po začiatkovej titracii opísanej vyššie nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, dávka ropinirolu sa môže zvýšiť až do 24 mg/deň.

Dávky ropinirolu vyššie ako 24 mg/deň sa neštudovali.

Ak sa liečba preruší na jeden alebo viac dní, je potrebné zvážiť opätovné začatie titrácie dávky (pozri vyššie).

Ak sa ropinirol podáva ako prídavná liečba k levodope, súbežne podávaná dávka levodopy sa môže postupne znižovať v závislosti od symptomatickej odpovede. V klinických štúdiách bola u pacientov súčasne užívajúcich ropinirol, ako prídavnú liečbu, dávka levodopy postupne znížená približne o 20 %.

U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, ktorí dostávajú ropinirol v kombinácii s levodopou sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas začiatkovej titrácie ropinirolu. V klinických štúdiách sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zlepšiť dyskinézu (pozri časť 4.8).

Ak sa prechádza na liečbu ropinirolom z liečby iným agonistom dopamínu, pred začatím liečby ropinirolom sa majú dodržať odporúčania držiteľov rozhodnutia o registrácii týkajúce sa vysadenia lieku.

Tak ako pri iných agonistoch dopamínu, liečbu ropinirolom je potrebné ukončiť postupným znižovaním dennej dávky v priebehu obdobia jedného týždňa (pozri časť 4.4).

Syndróm nepokojných nôh (RLS)

Ropinirol sa má užívať bezprostredne pred spaním, avšak dávku je možné užiť až do 3 hodín pred uložením sa na spanie. Ropinirol je možné užiť s jedlom, aby sa zlepšila gastrointestinálna znášanlivosť.

Začiatok liečby (1. týždeň)

Odporúčaná začiatková dávka je 0,25 mg jedenkrát denne (podaná tak, ako je uvedené vyššie) po dobu 2 dní. Ak je táto dávka dobre znášaná, má sa zvýšiť na 0,5 mg jedenkrát denne po zvyšok prvého týždňa.

Terapeutický režim (od 2. týždňa)

Po začiatku liečby sa má denná dávka zvyšovať, až kým sa nedosiahne optimálny terapeutický účinok. Priemerná dávka v klinických štúdiách u pacientov so stredne závažným až závažným syndrómom nepokojných nôh bola 2 mg jedenkrát denne.

Dávku je možné v 2. týždni zvýšiť na 1 mg jedenkrát denne. Následne možno dávku zvyšovať o 0,5 mg týždenne počas nasledujúcich dvoch týždňov až po dávku 2 mg jedenkrát denne.

U niektorých pacientov je na dosiahnutie optimálneho zlepšenia možné postupne zvyšovať dávku až po maximálne 4 mg jedenkrát denne. V klinických štúdiách bola dávka zvyšovaná o 0,5 mg každý týždeň na 3 mg jedenkrát denne a potom o 1 mg až po maximálnu odporúčanú dávku 4 mg jedenkrát denne, ako je uvedené v tabuľke 1.

Dávky vyššie ako 4 mg jedenkrát denne neboli skúmané u pacientov so syndrómom nepokojných nôh.

Tabuľka 1: Titrácia dávky

Týždeň	2	3	4	5*	6*	7*
Dávka (mg) / jedenkrát denne	1	1,5	2	2,5	3	4

* Na dosiahnutie optimálneho zlepšenia u niektorých pacientov.

Účinnosť liečby ropinirolom sa nepreukázala po 12 týždňov (pozri časť 5.1). Odpoveď pacienta na liečbu ropinirolom sa má vyhodnotiť po 12-týždňovej liečbe a potreba pokračujúcej liečby sa má zvážiť. V prípade, ak sa liečba preruší na viac ako niekoľko dní, má sa začať opätovnou titráciou dávky tak, ako je uvedené vyššie.

Všeobecné informácie o indikáciách Parkinsonovej choroby a syndrómu nepokojných nôh

Pediatrická populácia

Ropinirol sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 alebo viac rokov je klírens ropinirolu znížený o približne 15 %. Aj keď sa úprava dávky nevyžaduje, dávku ropinirolu treba titrovať individuálne, so starostlivým sledovaním znášanlivosti, až do optimálnej klinickej odpovede.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30-50 ml/min) sa nepozorovali žiadne zmeny klírnsu ropinirolu, čo preukazuje, že v tejto populácii nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Používanie ropinirolu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy sa neštudovalo.

Parkinsonova choroba

Štúdia zameraná na používanie ropinirolu u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pacienti podstupujúci hemodialýzu) preukázala, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky nasledovným spôsobom: začiatková dávka ropinirolu má byť 0,25 mg trikrát denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášanlivosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 18 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze sa nevyžadujú (pozri časť 5.2).

Syndróm nepokojných nôh

Štúdia zameraná na používanie ropinirolu u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pacienti podstupujúci hemodialýzu) preukázala, že u týchto pacientov je potrebná úprava dávky nasledovným spôsobom: odporúčaná začiatková dávka ropinirolu je 0,25 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášanlivosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka ropinirolu je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 3 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze sa nevyžadujú (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy.
- Porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Somnolencia a epizódy náhleho nástupu spánku

Ropinirol sa spája so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku, obzvlášť u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Menej často bol hlásený náhly nástup spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez povedomia pacienta alebo varovných príznakov. Pacienti musia byť o tejto skutočnosti poučení a upozornení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov počas liečby ropinirolom.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Okrem toho je možné zvážiť zníženie dávkovania alebo ukončenie liečby.

Psychiatrické alebo psychotické poruchy

Pacienti so závažnými psychiatrickými alebo psychotickými poruchami, alebo tí, ktorí majú tieto poruchy v anamnéze, sa majú liečiť dopamínovými agonistami vtedy, ak potenciálne prínosy prevažujú riziká.

Poruchy návykov a impulzov

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať z dôvodu rozvoja impulzívnych porúch. Pacienti a opatrovatelia majú byť upozornení na to, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami, vrátane ropinirolu, sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky impulzívnych porúch, vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, nadmerného míňania alebo nakupovania, prejedania sa a chorobnej chuti do jedla. Ak sa rozvinú takéto príznaky, je potrebné zvážiť zníženie dávky/ukončenie liečby postupným redukovaním dávky.

Mánia

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku mánie. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených ropinirolom sa môžu vyskytnúť príznaky mánie spolu s príznakmi porúch návykov a impulzov alebo bez nich. V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zvážiť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Malígn neuroleptický syndróm

Po náhlom ukončení dopamínergnej liečby boli hlásené príznaky poukazujúce na malígn neuroleptický syndróm. Preto sa odporúča postupné ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Hypotenzia

Z dôvodu rizika hypotenzie sa u pacientov so závažným kardiovaskulárnym ochorením (obzvlášť s koronárnou insuficienciou) odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä na začiatku liečby.

Akatízia spôsobená neuroleptikami, tazikinézia, sekundárny syndróm nepokojných nôh

Ropinirol sa nemá používať na liečbu akatízie spôsobenej neuroleptikami, tazikinézie (neuroleptikami indukovanej nutkavej potreby chodiť) alebo sekundárneho syndrómu nepokojných nôh (napr. vyvolaného v dôsledku renálneho zlyhania, anémie z nedostatku železa, alebo gravidity).

Počas liečby ropinirolom sa môže pozorovať paradoxné zhoršenie príznakov syndrómu nepokojných nôh s včasným nástupom (augmentácia), a opätovný výskyt príznakov v skorých ranných hodinách (včasný ranný rebound). V prípade výskytu takýchto ťažkostí je potrebné prehodnotiť liečbu a zvážiť úpravu dávkovania alebo prerušenie liečby.

Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS bol hlásený v súvislosti s agonistami dopamínu, vrátane ropinirolu (pozri časť 4.8).

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa má liečba ropinirolom ukončiť postupným znižovaním dávky (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje naznačujú, že pacienti s poruchami návykov a impulzov a pacienti užívajúci vysokú dennú dávku a/alebo vysoké kumulatívne dávky agonistov dopamínu môžu mať vyššie riziko vzniku DAWS. Abstinenčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a neodpovedajú na liečbu levodopou.

Pacienti majú byť informovaní o možných abstinenčných príznakoch predtým, ako sa im začne znižovať dávka ropinirolu alebo predtým, ako sa u nich liečba ropinirolom ukončí. Pacienti majú byť pozorne sledovaní v období postupného znižovania dávky a po ukončení liečby. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinenčných príznakov sa môže zvážiť dočasné opätovné podávanie ropinirolu v najnižšej účinnej dávke.

Halucinácie

Halucinácie sú známym vedľajším účinkom liečby agonistami dopamínu a levodopou. Pacienti majú byť informovaní, že sa u nich môžu vyskytnúť halucinácie.

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje aj laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Medzi ropinirolom a levodopou alebo domperidónom nie je žiadna farmakokinetická interakcia, ktorá by vyžadovala úpravu dávkovania niektorého z týchto liekov.

Neuroleptiká a iné centrálné pôsobiace antagonisy dopamínu, ako sú sulpirid a metoklopramid, môžu znižovať účinnosť ropinirolu, a preto sa má vyhnúť súbežnému užívaniu týchto liečiv s ropinirolom.

U pacientiek užívajúcich vysoké dávky estrogénov boli pozorované zvýšené plazmatické koncentrácie ropinirolu. U pacientiek, ktoré už dostávajú hormonálnu substitučnú liečbu (HST), sa liečba ropinirolom môže začať obvyklým spôsobom. Ak je však HST ukončená alebo sa nasadzuje v priebehu liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky ropinirolu v súlade s klinickou odpoveďou.

Ropinirol je metabolizovaný hlavne izoenzýmom CYP 1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdií (s dávkou ropinirolu 2 mg trikrát denne u pacientov s Parkinsonovou chorobou) sa zistilo, že ciprofloxacín zvýšil C_{max} ropinirolu o 60 % a AUC o 84 % s potenciálnym rizikom nežiaducich účinkov. U pacientov, ktorí už užívajú ropinirol, môže byť preto pri nasadzovaní alebo ukončovaní liečby liekmi, o ktorých je známe, že inhibujú CYP 1A2, (napr. ciprofloxacín, enoxacín alebo fluvoxamín), potrebná úprava dávky ropinirolu.

Štúdia u pacientov s Parkinsonovou chorobou zameraná na farmakokinetické interakcie medzi ropinirolom (s dávkou 2 mg trikrát denne) a teofylínom (substrátom CYP 1A2) - neodhalila žiadnu zmenu vo farmakokinetike ropinirolu ani teofylínu.

Je známe, že fajčenie indukuje metabolizmus CYP 1A2, preto ak pacienti prestanú alebo začnú fajčiť v priebehu liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky.

U pacientov, ktorí sú súčasne liečení antagonistami vitamínu K a ropinirolu boli hlásené prípady nevyváženého INR. Opodstatnené je zvýšené klinické a biologické sledovanie (INR).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití ropinirolu u gravidných žien. Počas gravidity sa koncentrácie ropinirolu môžu postupne zvýšiť (pozri časť 5.2).

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Keďže potenciálne riziko u ľudí nie je známe, neodporúča sa užívať ropinirol počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby pre pacientku nepreváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Preukázalo sa, že látky súvisiace s ropinirolom prechádzajú do mlieka laktujúcich potkanov. Nie je známe, či sa ropinirol a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Dojčiace matky nemajú užívať ropinirol, pretože môže inhibovať laktáciu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o vplyve ropinirolu na ľudskú fertilitu. V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc pozoroval vplyv na implantáciu, ale nepozoroval sa žiadny vplyv na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti liečení ropinirolom, u ktorých sa prejavili halucinácie, somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku musia byť poučení, aby sa vyhli vedeniu vozidiel a zapájaniu sa do činností, pri ktorých narušená bdelosť môže pre nich alebo pre ostatné osoby predstavovať riziko závažných zranení alebo úmrtia (napr. obsluha strojov) až dovtedy, kým sa takéto opakované epizódy a somnolencia nevyriešia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencia nežiaducich účinkov je zoradená podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Užívanie ropinirolu pri syndróme nepokojných nôh

Najčastejšou nežiaducou reakciou v klinických štúdiách týkajúcich sa syndrómu nepokojných nôh bola nauzea (približne u 30 % pacientov). Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne až stredne závažné a vyskytovali sa na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávkovania, niekoľko pacientov muselo v dôsledku nežiaducich účinkov zo štúdie odstúpiť.

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie lieku hlásené pri ropinirole v rámci klinických štúdií počas 12 týždňov s výskytom o $\geq 1,0$ % vyšším v porovnaní s placebom alebo nežiaduce účinky hlásené menej často, u ktorých je ale známa súvislosť s ropinirolom.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie lieku hlásené v 12-týždňových klinických štúdiách syndrómu nepokojných nôh (ropinirol n=309, placebo n=307)

Psychické poruchy	
Časté	Nervozita
Menej časté	Zmätenosť
Neznáme	Syndróm dopamínovej dysregulácie
Poruchy nervového systému	
Časté	Synkopa, somnolencia, závraty (vrátane vertiga)
Poruchy ciev	
Menej časté	Posturálna hypotenzia, hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Vracanie, nauzea
Časté	Abdominálna bolesť
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Únava

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie lieku hlásené v iných klinických štúdiách syndrómu nepokojných nôh

Psychické poruchy	
Menej časté	Halucinácie
Neznáme	Syndróm dopamínovej dysregulácie
Poruchy nervového systému	
Časté	Augmentácia, včasný ranný rebound (pozri časť 4.4)

Liečba nežiaducich účinkov

U pacientov, u ktorých sa zaznamenajú významné nežiaduce účinky, sa má zvážiť zníženie dávky. Ak sa nežiaduci účinok zmierni, je možné opätovne začať postupnú titráciu dávky smerom nahor.

V prípade potreby je možné použiť antiemetiká, ako je domperidón, ktoré nie sú centrálné pôsobiaci antagonisti dopamínu.

Halucinácie boli v dlhodobých otvorených štúdiách pozorované menej často.

Počas liečby ropinirolom sa môže pozorovať paradoxné zhoršenie príznakov syndrómu nepokojných nôh, vyskytujúce sa s včasným nástupom (augmentácia) a opätovný výskyt príznakov v skorých ranných hodinách (včasný ranný rebound).

Použitie ropinirolu na Parkinsonovu chorobu

Ropinirol je indikovaný aj na liečbu Parkinsonovej choroby. Hlásené nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa systému orgánových tried a frekvencie. Je potrebné poznamenať, ak tieto nežiaduce účinky boli hlásené v klinických štúdiách ako monoterapia alebo ako adjuvantná liečba s levodopou. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté $\geq 1/100$ až $1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $1/1000$); veľmi zriedkavé ($1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému

Neznáme: reakcie z precitlivenosti (vrátane urtikárie, angioedému, vyrážky, pruritu).

Psychické poruchy

Časté: halucinácie.

Menej časté: psychotické reakcie (iné ako halucinácie) vrátane delíria, bludov, paranoje.

Neznáme: agresivita*, syndróm dopamínovej dysregulácie, mánia (pozri časť 4.4), poruchy návykov a impulzov** (pozri časť 4.4).

* Agresivita bola spájaná so psychotickými reakciami, rovnako ako kompulzívne symptómy.

** Poruchy návykov a impulzov: patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne mňanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa, sa môžu vyskytnúť u pacientov liečených agonistami dopamínu vrátane ropinirolu (pozri časť 4.4)

Použitie v štúdiách prídavnej liečby:

Časté: zmätenosť.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: somnolencia.

Časté: závraty (vrátane vertiga).

Menej časté: náhly nástup spánku, nadmerná somnolencia počas dňa. Ropinirol sa spája so somnolenciou a menej často s nadmernou somnolenciou počas dňa a epizódami náhleho nástupu spánku.

Použitie v štúdiách monoterapie:

Veľmi časté: synkopa.

Použitie v štúdiách prídavnej liečby:

Veľmi časté: dyskineza. U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou sa dyskinezy môžu vyskytnúť počas úvodnej titrácie ropinirolu. V klinických skúšaníach sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zlepšiť dyskinezu (pozri časť 4.2).

Poruchy ciev

Menej časté: posturálna hypotenzia, hypotenzia.

posturálna hypotenzia alebo hypotenzia je zriedkavo závažná.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: čkanie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

Časté: pálenie záhy.

Použitie v štúdiách monoterapie:

Časté: vracanie, bolesť brucha.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: hepatálne reakcie, hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Neznáme: spontánna erekcia penisu.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Použitie v štúdiách monoterapie:

Časté: periférny edém (vrátane edému nôh).

Neznáme: abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (zahŕňa apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť)

Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu

V období znižovania dávky alebo po ukončení podávania agonistov dopamínu vrátane ropinirolu sa môžu vyskytnúť nemotorické nežiaduce účinky (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania ropinirolom súvisia s jeho dopaminergnou aktivitou.

Tieto príznaky je možné zmierniť vhodnou liečbou dopamínovými antagonistami, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dopaminergné liečivá, agonista dopamínu, ATC kód: N04BC04

Mechanizmus účinku

Ropinirol je neergolínový D₂/D₃ agonista dopamínu, ktorý stimuluje striatálne dopamínové receptory.

Ropinirol zmierňuje príznaky nedostatku dopamínu, ktorý je charakteristický pre Parkinsonovu chorobu, prostredníctvom stimulácie striatálnych dopamínových receptorov.

Ropinirol pôsobí v hypotalame a hypofýze, čím inhibuje sekréciu prolaktínu.

Štúdia vplyvu ropinirolu na repolarizáciu srdca

Cielená štúdia zameraná na QT interval vykonaná u zdravých dobrovoľníkov a dobrovoľníčok, ktorým sa podávali filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu v dávke 0,5 mg, 1 mg, 2 mg a 4 mg jedenkrát denne preukázala maximálne predĺženie QT intervalu o 3,46 milisekundy (bodový odhad) pri 1 mg dávke oproti placebo. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre najväčší priemerný vplyv bola menej ako 7,5 milisekundy. Vplyv ropinirolu pri vyšších dávkach sa systematicky nehodnotil.

Dostupné klinické údaje získané z cielenej štúdie zameranej na QT interval nepoukazujú na riziko predĺženia QT intervalu pri dávkach ropinirolu do 4 mg/deň. Riziko predĺženia QT intervalu nemožno vylúčiť, keďže cieľná štúdia overujúca vplyv na QT interval pri dávkach do 24 mg/deň sa neuskutočnila.

Klinická účinnosť

Syndróm nepokojných nôh

Ropinirol sa má predpisovať len pacientom so stredne závažným až závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh. Stredne závažný až závažný idiopatický syndróm nepokojných nôh typicky predstavuje skupina pacientov, ktorí trpia nespavosťou alebo ťažkým dyskomfortom v končatinách.

V štyroch 12-týždňových štúdiách účinnosti boli pacienti so syndrómom nepokojných nôh randomizovaní na skupiny, ktorým sa podával ropinirol alebo placebo; a účinky na IRLS skóre v 12. týždni sa porovnávali s východiskovými hodnotami. Priemerná dávka ropinirolu bola u pacientov so stredne závažným až závažným ochorením 2,0 mg/deň. V kombinovanej analýze pacientov so stredne závažným až závažným syndrómom nepokojných nôh zo štyroch 12-týždňových štúdií bol upravený rozdiel v liečbe pre zmenu celkového skóre v rámci skóre IRLS od východiskových hodnôt v 12. týždni metódou LOCF (Last Observation Carried Forward) analýzou Intention To Treat (ITT) - 4,0 body (95 % CI - 5,6, - 2,4, $p < 0,0001$; východiskové hodnoty a hodnoty v 12. týždni LOCF priemerných bodov IRLS: ropinirol 28,4 a 13,5; placebo 28,2 a 17,4).

Dvanásťtýždňová placebom kontrolovaná štúdia s využitím polysomnografie u pacientov so syndrómom nepokojných nôh sledovala účinok liečby ropinirolom na periodické pohyby nôh počas spánku. Medzi ropinirolom a placebom bol od začiatku do 12. týždňa pozorovaný štatisticky významný rozdiel v periodických pohyboch nôh počas spánku.

Kombinovaná analýza údajov u pacientov so stredne závažným až závažným syndrómom nepokojných nôh počas štyroch 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdií ukázala, že u pacientov liečených ropinirolom sa pozorovalo významné zlepšenie v parametroch Škály lekárskeho záverov štúdie porúch spánku (Medical Outcome Study Sleep Scale) (skóre v rozsahu 0 - 100 okrem kvantity spánku) v porovnaní s placebom. Upravené rozdiely medzi liečbou ropinirolom a placebom boli: porucha spánku (- 15,2, 95 % CI - 19,37, - 10,94; $p < 0,0001$), kvantita spánku (0,7 hodín, 95 % CI 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), dostatočnosť spánku (18,6, 95 % CI 13,77, 23,45; $p < 0,0001$) a somnolencia počas dňa (- 7,5, 95 % CI - 10,86, - 4,23; $p < 0,0001$).

Dlhodobá účinnosť bola sledovaná v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní v trvaní 26 týždňov. Celkové výsledky bolo ťažké vysvetliť vzhľadom na významnú interakciu v strede liečby a vysoký podiel chýbajúcich údajov. Nie je možné preukázať udržanie účinnosti v porovnaní s placebom po 26 týždňoch.

Väčšina pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií, bola kaukazského pôvodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia ropinirolu po perorálnom podaní je rýchla. Biologická dostupnosť ropinirolu je približne 50% (36 až 57%). Perorálna absorpcia filmom obalených tabliet ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) je rýchla, maximálne koncentrácie ropinirolu sa dosiahnu v priemere po 1,5 hodine po podaní dávky. Jedlo s vysokým obsahom tukov znižuje absorpciu ropinirolu, čo sa prejavuje oneskorením strednej hodnoty T_{max} o 2,6 hodiny a priemerným poklesom C_{max} o 25 %.

Distribúcia

Väzba ropinirolu na plazmatické bielkoviny je nízka (10 – 40 %). Ropinirol preukazuje veľký distribučný objem (cca 7 l/kg) v súlade s jeho vysokou lipofilitou.

Biotransformácia

Ropinirol sa primárne odstraňuje prostredníctvom enzýmu CYP 1A2 cytochrómu P450 a jeho metabolity sa vylučujú prevažne močom. Hlavný metabolit je najmenej 100-krát menej účinný ako ropinirol u zvieracích modelov dopaminergnej funkcie.

Eliminácia

Ropinirol sa odstraňuje zo systémového obehu s priemerným polčasom eliminácie približne 6 hodín. Zvýšenie systémovej expozície (C_{max} a AUC) ropinirolu je približne úmerné nad rozsah terapeutických dávok. Po jednorazovom a opakovanom podaní ropinirolu sa nepozorovala žiadna zmena perorálneho klírensu ropinirolu. Pozorovala sa široká inter-individuálna variabilita farmakokinetických parametrov.

Linearita

Farmakokinetika ropinirolu je po jednorazovom a opakovanom podaní celkovo lineárna (C_{max} a AUC) v terapeutickom rozmedzí dávok medzi 0,25 mg a 4 mg.

Charakteristiky súvisiace s populáciou

Perorálny klírens ropinirolu je u starších pacientov (vo veku 65 alebo viac rokov) znížený približne o 15 % v porovnaní s mladšími pacientmi. Úprava dávkovania u starších pacientov nie je potrebná.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike ropinirolu.

Perorálny klírens ropinirolu je u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, ktorí podstupujú pravidelnú hemodialýzu, znížený o približne 30 %. Perorálny klírens metabolitov SKF 104557 a SKF 89124 bol tiež znížený o približne 80 % a 60 %, v tomto poradí. Z toho dôvodu je odporúčaná maximálna dávka limitovaná na 3 mg/deň u pacientov so syndrómom nepokojných nôh a na 18 mg/deň u pacientov s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Obmedzené farmakokinetické údaje získané u dospievajúcich (vo veku 12-17 rokov, n= 9) ukázali, že systémovej expozícia po podaní jednorazových dávok 0,125 mg a 0,25 mg bola podobná tej, aká sa pozorovala u dospelých pacientov (pozri tiež časť 4.2; pododsek „Deti a dospievajúci“).

Gravidita

Predpokladá sa, že fyziologické zmeny v období gravidity (vrátane zníženej aktivity CYP1A2) postupne vedú k zvýšenej systémovej expozícii ropinirolu u gravidných žien (pozri tiež časť 4.6).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc pozoroval vplyv na implantáciu v dôsledku účinku ropinirolu na zníženie hladiny prolaktínu. Je potrebné poznamenať, že prolaktín nie je potrebný na implantáciu u ľudí.

Podávanie ropinirolu gravidným potkanom v dávkach toxických pre samicu viedlo k zníženej fetálnej hmotnosti po dávke 60 mg/kg/deň (priemerná hodnota AUC u potkanov rovná približne dvojnásobku najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (Maximum Recommended Human Dose, MRHD)), k zvýšenému počtu prípadov úmrtí plodu po dávke 90 mg/kg/deň (približne 3-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí) a k malformáciám prstov po dávke 150 mg/kg/deň (približne 5-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí). Po dávke 120 mg/kg/deň (približne 4-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí) sa u potkanov nepozorovali žiadne teratogénne účinky a u králikov sa nezistil žiadny vplyv na organogézu, keď sa ropinirol podával samotný v dávke 20 mg/kg (9,5-násobok priemernej hodnoty C_{max} dosiahnutej u ľudí pri MRHD). Keď sa však ropinirol v dávke 10 mg/kg (4,8-násobok priemernej hodnoty C_{max} dosiahnutej u ľudí pri MRHD) podal králikom v kombinácii s perorálne podanou L-dopou, výskyt malformácií prstov bol vyšší a boli závažnejšie ako pri samotnej L-dope.

Toxikológia

Toxikologický profil je určený hlavne farmakologickou aktivitou ropinirolu: zmeny správania, hypoprolaktinémia, pokles krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ptóza a salivácia. V dlhodobej štúdiu bola po najvyššej dávke (50 mg/kg/deň) pozorovaná degenerácia sietnice len u albinických potkanov, pravdepodobne súvisiaca so zvýšenou expozíciou svetlu.

Genotoxicita

Vo zvyčajnom súbore *in vitro* a *in vivo* testov sa genotoxicita nepozorovala.

Karcinogenita

V dvojročných štúdiách vykonaných na myšiach a potkanoch s dávkovaním do 50 mg/kg/deň sa u myši nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnom účinku. U potkanov boli jedinými léziami súvisiacimi s ropinirolom hyperplázia Leydigových buniek a testikulárny adenóm, ktoré boli dôsledkom hypoprolaktinemického účinku ropinirolu. Tieto lézie sa pokladajú za druho špecifický jav a nepredstavujú nebezpečenstvo v súvislosti s klinickým používaním ropinirolu.

Farmakologické štúdie bezpečnosti

In vitro štúdie preukázali, že ropinirol inhibuje prestup sprostredkovaný hERG kanálom. Hodnota IC_{50} 5-násobne vyššia ako predpokladaná maximálna plazmatická koncentrácia u pacientov liečených najvyššou odporúčanou dávkou (24 mg/deň) (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
celulóza, mikrokryštalická
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza
stearát horečnatý

Obal tablety

1 mg:

hypromelóza
makrogol žltý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)

2 mg:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE viacdávkový obal s uzáverom s detskou poistkou (PP)

Nádoba zo silikagélu

Ropinirol Viatris 1 mg: 21, 28, 84 a 126 filmom obalených tabliet
Ropinirol Viatris 2 mg: 21, 28, 84 a 126 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Írsko

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/02590-Z1A

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/02791-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev.č.: 2023/02858-TR, 2023/02859-TR

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ropinirol Viatris 1 mg: 27/0069/08-S

Ropinirol Viatris 2 mg: 27/0070/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. februára 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. decembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023