

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADARTREL 0,25 mg

ADARTREL 0,5 mg

ADARTREL 2 mg

filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,25 mg ropinirolu (vo forme hydrochloridu).
Pomocná látka so známym účinkom: 45,3 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg ropinirolu (vo forme hydrochloridu).
Pomocná látka so známym účinkom: 45,0 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg ropinirolu (vo forme hydrochloridu).
Pomocná látka so známym účinkom: 44,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

0,25 mg: Biela tableta päťuholníkového tvaru so skosenými hranami, označená "SB" na jednej a "4890" na druhej strane.

0,5 mg: Žltá tableta päťuholníkového tvaru so skosenými hranami, označená "SB" na jednej a "4891" na druhej strane.

2 mg: Ružová tableta päťuholníkového tvaru so skosenými hranami, označená "SB" na jednej a "4893" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ADARTREL je indikovaný na symptomatickú liečbu stredne ťažkého až ťažkého idiopatického syndrómu nepokojných nôh (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dospelí

Odporúča sa individuálne dávkovanie určené postupnou titráciou dávky, ktorá bude dostatočne účinná a dobre tolerovaná. Ropinirol sa má užiť tesne pred časom na spánok, dávka sa však môže užiť až 3 hodiny pred tým, ako sa ide spať. Ropinirol sa môže užiť s jedlom, aby sa zlepšila gastrointestinálna tolerancia.

Začiatok liečby (týždeň 1)

Odporúčaná počiatočná dávka je 0,25 mg jedenkrát denne (podaná tak, ako je to uvedené vyššie) počas 2 dní. Ak bude táto dávka dobre tolerovaná, dávka sa má zvýšiť na 0,5 mg jedenkrát denne po zvyšok týždňa 1.

Terapeutický režim (týždeň 2 a nasledujúce týždne)

Po začatí liečby sa má denná dávka zvyšovať až dovtedy, kým sa nedosiahne optimálna terapeutická odpoveď. Priemerná dávka v klinických skúškach, u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým syndrómom nepokojných nôh, bola 2 mg jedenkrát denne.

Dávka sa môže zvýšiť na 1 mg jedenkrát denne v týždni 2. Dávka sa potom môže zvýšiť o 0,5 mg týždenne počas nasledujúcich dvoch týždňov na dávku 2 mg jedenkrát denne. U niektorých pacientov sa na dosiahnutie optimálneho zlepšenia môže dávka postupne zvyšovať maximálne až na 4 mg jedenkrát denne. V klinických skúškach bola dávka zvýšená o 0,5 mg každý týždeň na 3 mg jedenkrát denne a potom o 1 mg až na maximálnu odporúčanú dávku 4 mg jedenkrát denne, ako je znázornené v tabuľke 1.

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

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 trvajúcej viac než 12 týždňov nebola preukázaná (pozri časť 5.1). Pacientova odpoveď sa má zhodnotiť po 12 týždňoch liečby a má sa znovu zvážiť potreba pokračujúcej liečby. Ak sa liečba preruší na viac ako na niekoľko dní, má sa opätovne začať titráciou dávky vykonanou tak, ako je to uvedené vyššie.

Keď sa prechádza z liečby iným agonistom dopamínu na liečbu ropinirolom, pred začatím liečby ropinirolom sa musia dodržať odporúčania držiteľa rozhodnutia o registrácii na vysadenie agonistu dopamínu.

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

Deti a dospievajúci

ADARTREL sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a viac je klírens ropinirolu znížený o približne 15 %. Aj keď úprava dávky nie je vyžadovaná, dávka ropinirolu má byť titrovaná 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 a 50 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

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 úvodná dávka ADARTRELu je 0,25 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášateľnosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka ADARTRELu je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 3 mg/deň. Dodatočné dávky po hemodialýze sa nevyžadujú (pozri časť 5.2).

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30ml/min) bez pravidelnej hemodialýzy.

Ťažká porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ropinirol sa nesmie používať na liečbu neuroleptickej akatízie, tasikinézy (neuroleptikami navodená kompulzívna tendencia chodiť), alebo sekundárneho syndrómu nepokojných nôh (napr. spôsobeného zlyhaním obličiek, anémiou z nedostatku železa alebo graviditou).

Paradoxné zhoršenie príznakov syndrómu nepokojných nôh opisované ako tzv. augmentácia (zvýraznenie príznakov) (buď skorší nástup, zvýšená intenzita, alebo rozšírenie príznakov na predtým nepostihnuté končatiny) alebo skorý ranný spontánny návrat príznakov (opakovaný výskyt príznakov v skorých ranných hodinách) boli pozorované počas liečby ropinirolom. Pokiaľ k tomuto dôjde, má sa posúdiť primeranosť liečby ropinirolom a má sa zvážiť úprava dávkovania alebo prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Pri Parkinsonovej chorobe bolo podávanie ropinirolu menej často spojené so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku (pozri časť 4.8), avšak pri syndróme nepokojných nôh je tento fenomén veľmi zriedkavý. Napriek tomu pacienti musia byť o tomto fenoméne informovaní a upozornení, aby boli počas liečby ropinirolom pri vedení vozidiel a obsluhu strojov opatrní. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizóda náhleho nástupu spánku, nesmú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Je možné zvážiť zníženie dávkovania alebo ukončenie terapie.

Pacienti so závažnými psychotickými poruchami sa nesmú liečiť agonistami dopamínu, pokiaľ potenciálne prínosy neprevažujú riziká.

Poruchy návykov a impulzov

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku porúch návykov a impulzov. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených dopamínernými agonistami vrátane ADARTRELu sa môžu vyskytnúť behaviorálne príznaky porúch návykov a impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne míňanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa. V prípade vzniku takýchto príznakov sa má zvážiť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Malígny neuroleptický syndróm

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

Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu

V období znižovania dávky alebo po ukončení podávania agonistov dopamínu, vrátane ropinirolu, sa môžu vyskytnúť nemotorické nežiaduce účinky. Príznaky zahŕňajú apatiu, úzkosť, depresiu, únavu,

potenie a bolesť, ktoré môžu byť závažné. Pacienti majú byť o tom informovaní predtým, ako sa im začne znižovať dávka agonistu dopamínu a potom majú byť pravidelne kontrolovaní. V prípade pretrvávajúcich príznakov môže byť potrebné dočasne zvýšiť dávku ropinirolu (pozri časť 4.8).

Halucinácie

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

Ropinirol sa má podávať opatrne pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nežiaduce účinky sa musia prísne sledovať.

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

Z dôvodu rizika hypotenzie sa pacienti s ťažkým kardiovaskulárnym ochorením (najmä koronárnou insuficienciou) majú liečiť opatrne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ropinirol je metabolizovaný hlavne izoenzýmom CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdií (s 2 mg dávkou ropinirolu, trikrát denne) sa zistilo, že ciprofloxacín zvýšil C_{max} ropinirolu o 60 % a AUC o 84 %, s potenciálnym rizikom nežiaducich účinkov. Z toho dôvodu môže byť u pacientov, ktorí sú už liečení ropinirolom, nutná úprava dávky ropinirolu, pokiaľ im boli nasadené alebo vysadené lieky známe tým, že inhibujú CYP1A2, napr. ciprofloxacín, enoxacín alebo fluvoxamín.

Štúdiá zameraná na farmakokinetické interakcie medzi ropinirolom (pri dávke 2 mg, trikrát denne) a teofylínom, substrátom CYP1A2, neodhalila žiadnu zmenu vo farmakokinetike ropinirolu, ani teofylínu. Z tohto dôvodu sa neočakáva, že by ropinirol súperil o metabolizmus iných liekov, ktoré sú metabolizované CYP1A2.

Na základe údajov *in-vitro* má ropinirol v terapeutických dávkach malý potenciál na inhibíciu cytochrómu P450. Preto nie je pravdepodobné, že by ropinirol ovplyvnil farmakokinetiku iných liekov cez mechanizmus cytochrómom P450.

Je známe, že fajčenie indukuje metabolizmus CYP1A2, a preto môže byť potrebná úprava dávkovania, ak pacienti počas liečby ropinirolom prestanú alebo začnú fajčiť.

U pacientov liečených hormonálnou substitučnou terapiou boli pozorované zvýšené plazmatické koncentrácie ropinirolu. U pacientov, ktorí už dostávajú hormonálnu substitučnú terapiu, sa liečba ropinirolom môže začať obvyklým spôsobom. Ak je však hormonálna substitučná terapia zastavená alebo zavedená v priebehu liečby ropinirolom, môže byť potrebná úprava dávky ropinirolu podľa klinickej odpovede.

Medzi ropinirolom a domperidonom (liek používaný na liečbu nauzey a dávenia) nebola pozorovaná žiadna farmakokinetická interakcia, ktorá by si vyžadovala úpravu dávkovania niektorého z týchto liečiv. Domperidon antagonizuje dopamínerné účinky ropinirolu periférne a neprechádza cez hematoencefalickú bariéru. Preto môže mať hodnotu ako antiemetikum u pacientov liečených centrálnymi pôsobiacimi agonistami dopamínu.

Neuroleptiká a iné centrálnymi pôsobiace antagonisty dopamínu, ako sú sulpirid alebo metoklopramid, môžu znižovať účinok ropinirolu, a preto sa má zabrániť súčasnému použitiu týchto liekov s ropinirolom.

U pacientov, ktorí užívali kombináciu antagonistov vitamínu K a ropinirolu, boli hlásené prípady nevyvážených hodnôt INR. Vyžaduje sa 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). Vzhľadom na to, že potenciálne riziko u ľudí nie je známe, odporúča sa nepoužívať ropinirol počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos pre pacienta neprevyšuje potenciálne 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. Ropinirol sa nesmie používať u dojčiacich matiek, 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 a ktorí majú halucinácie, somnolenciu a/alebo epizódy náhleho spánku musia byť informovaní o tom, aby sa vyhli vedeniu vozidiel alebo zapájaniu sa do činností, v ktorých by narušená bdelosť mohla pre nich alebo pre ostatné osoby predstavovať riziko závažného zranenia alebo úmrtia (napr. obsluha strojov) až dovtedy, kým sa takéto účinky nevyriešia (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce liekové reakcie sú nižšie uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie z klinických štúdií sú určené ako vyskytujúce sa v miere presahujúcej výskyt pri placebe a sú klasifikované 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 $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

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

Použitie ropinirolu pri syndróme nepokojných nôh

V klinických štúdiách skúmajúcich syndróm nepokojných nôh bola najčastejšou nežiaducou liekovou reakciou nauzea (približne 30 % pacientov). Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne až stredne ťažké a vyskytovali sa na začiatku liečby alebo po zvýšení dávky a málo pacientov bolo vyradených z klinických štúdií z dôvodu nežiaducich účinkov.

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce liekové reakcie hlásené pri ropinirole v 12-týždňových klinických štúdiách s mierou výskytu $\geq 1,0$ % ako pri placebe, alebo tie, ktoré boli hlásené menej často, ale je o nich známe, že sú spojené s ropinirolom.

Tabuľka 2: Nežiaduce liekové reakcie hlásené v 12-týždňových klinických štúdiách skúmajúcich syndróm nepokojných nôh (ropinirol n = 309, placebo n = 307)

<i>Psychické poruchy</i>	
Časté	Nervozita
Menej časté	Zmätenosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Synkopa, somnolencia, závrat (zahŕňajúci vertigo)
<i>Poruchy ciev</i>	
Menej časté	Posturálna hypotenzia, hypotenzia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté	vracanie, nauzea
Časté	Bolesť brucha
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté	Únava

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie hlásené v iných klinických štúdiách zameraných na syndróm nepokojných nôh

<i>Psychické poruchy</i>	
Menej časté	Halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Tzv. augmentácia (zhoršenie príznakov), opakovaný výskyt príznakov v skorých ranných hodinách (pozri časť 4.4)

Liečba nežiaducich účinkov

Má sa uvažovať o znížení dávky, ak sa u pacientov vyskytnú významné nežiaduce účinky. Ak sa nežiaduce účinky zmiernia, je možné opäť zaviesť postupnú titráciu dávky smerom nahor. V prípade potreby sa môžu použiť lieky proti nevoľnosti, ktoré nie sú centrálnymi pôsobiacimi antagonistami dopamínu, ako je domperidon.

Ďalšie skúsenosti s ropinirolom

Ropinirol je indikovaný aj na liečbu Parkinsonovej choroby. Nižšie sú popísané nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov s Parkinsonovou chorobou na monoterapii s ropinirolom a na prídavnej terapii pri dávkach až do 24 mg/deň s výskytom presahujúcim výskyt pri placebe.

Tabuľka 4: Nežiaduce liekové reakcie hlásené v klinických štúdiách skúmajúcich Parkinsonovu chorobu pri dávkach až do 24 mg/deň

<i>Psychické poruchy</i>	
Časté	Halucinácie, zmätenosť
Menej časté	Zvýšené libido
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté	Synkopa, dyskinéza, somnolencia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté	Nauzea
Časté	vracanie, bolesť brucha, pálenie záhy
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté	Periférny edém (vrátane edému nôh)

Postmarketingové hlásenia

Reakcie z precitlivenosti (zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, vyrážku, pruritus).

Hlásené boli psychotické reakcie (iné ako halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy a paranoju.

Agresivita* (neznáma frekvencia)

*Agresivita súvisela s psychotickými reakciami ako aj s kompulzívnymi príznakmi.

Psychické poruchy: syndróm dopamínovej dysregulácie (neznáma frekvencia).

Poruchy návykov a impulzov (neznáma frekvencia)

U pacientov liečených dopamínergnými agonistami vrátane ADARTRELu sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne mňanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa (pozri časť 4.4).

Abstinčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (neznáma frekvencia)

Zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť. V období znižovania dávky alebo po ukončení podávania agonistov dopamínu vrátane ropinirolu sa môžu vyskytnúť nemotorické nežiaduce účinky (pozri časť 4.4).

Pri Parkinsonovej chorobe je ropinirol spojený so somnolenciou a menej často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) sa spájal s nadmernou somnolenciou počas dňa a epizódami náhleho nástupu spánku, avšak pri syndróme nepokojných nôh je tento fenomén veľmi zriedkavý ($< 1/10\ 000$).

Po liečbe ropinirolom bola menej často ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) hlásená posturálna hypotenzia alebo hypotenzia, v zriedkavých prípadoch ťažká.

Hlásené boli veľmi zriedkavé prípady hepatálnych reakcií ($< 1/10\ 000$), hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania ropinirolom súvisia s jeho dopamínergnou aktivitou. Tieto príznaky môžu byť zmiernené zodpovedajúcou liečbou antagonistami dopamínu, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Agonista dopamínu, ATC kód: N04BC04.

Mechanizmus účinku

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

Klinická účinnosť

ADARTREL sa má predpisovať len pacientom so stredne ťažkým až ťažkým idiopatickým syndrómom nepokojných nôh. Stredne ťažký až ťažký idiopatický syndróm nepokojných nôh sa zvyčajne vyskytuje u pacientov, ktorí trpia insomniou alebo ťažkým nepríjemným pocitom v končatinách.

V štyroch 12-týždňových štúdiách účinnosti boli pacienti so syndrómom nepokojných nôh randomizovaní k ropinirolu alebo placebo a účinky na skóre IRLS škály (International Restless Legs Syndrome, medzinárodná škála pre syndróm nepokojných nôh) v 12. týždni boli porovnané s východiskovým stavom. Priemerná dávka ropinirolu pre pacientov so stredne ťažkým až ťažkým syndrómom bola 2,0 mg/deň. V kombinovanej analýze pacientov so stredne ťažkým až ťažkým syndrómom nepokojných nôh zo štyroch 12-týždňových štúdií bol upravený rozdiel liečby pre zmenu od východiskového celkového skóre v IRLS škále v 12. týždni podľa LOCF („Last Observation Carried Forward“, t.j. analýza, ktorá používa posledné hodnotenie v štúdiu bez ohľadu na to, kedy bolo vykonané) u všetkých randomizovaných pacientov (populácia „Intention To Treat“) -4,0 bodov (95 % CI -5,6; -2,4, $p < 0,0001$; priemerné východiskové body a priemerné body v IRLS v 12. týždni podľa LOCF: ropinirol 28,4 a 13,5; placebo 28,2 a 17,4).

12-týždňová placebom kontrolovaná polysomnografická štúdia u pacientov so syndrómom nepokojných nôh skúmala účinok liečby ropinirolom na pravidelné pohyby nôh v spánku. Štatisticky významný rozdiel v pravidelných pohyboch nôh v spánku bol pozorovaný medzi ropinirolom a placebom od východiskového stavu po 12. týždeň.

Kombinovaná analýza údajov od pacientov so stredne ťažkým až ťažkým syndrómom nepokojných nôh, v štyroch 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách, poukázala na to, že pacienti liečení ropinirolom hlásili významné zlepšenia v parametroch škály pre spánok štúdie zdravotného výsledku (skóre v rozsahu 0 - 100 s výnimkou množstva spánku) v porovnaní s placebom. Upravené rozdiely liečby medzi ropinirolom a placebom boli: porucha spánku (-15,2, 95 % CI -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), množstvo spánku (0,7 hodiny, 95 % CI 0,49; 0,94); $p < 0,0001$), dostatok 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 hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 26-týždňovej klinickej štúdiu. Interpretácia celkových výsledkov bola obtiažna kvôli významnej interakcii medzi centrami sledujúcimi liečbu a vysokému podielu chýbajúcich údajov. Nebolo možné preukázať zachovanie účinnosti po 26 týždňoch v porovnaní s placebom.

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 milisekúnd (bodový odhad) pri 1 mg dávke oproti placebo. Horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre najväčší priemerný vplyv bola menej ako 7,5 milisekúnd. Vplyv ropinirolu pri vyšších dávkach sa systematicky nehodnotil.

Dostupné klinické údaje získané z cieľenej štúdie zameranej na QT interval nepoukazujú na riziko predĺženia QT intervalu pri dávkach ropinirolu do 4 mg/deň.

V klinických štúdiách bola väčšina pacientov kaukazskej rasy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť ropinirolu je približne 50 % (36 % až 57%), pričom C_{max} sa dosiahne v priemere po 1,5 hodine po podaní dávky. Jedlo s vysokým obsahom tuku spomaľuje rýchlosť absorpcie ropinirolu, o čom svedčí predĺženie strednej hodnoty T_{max} o 2,6 hodiny a pokles C_{max} v priemere o 25 %.

Distribúcia

Väzba ropinirolu na plazmatické proteíny je nízka (10 – 40 %). Ropinirol vykazuje veľký distribučný objem (približne 7 l/kg), čo je v zhode s jeho vysokou lipofilitou.

Biotransformácia

Ropinirol sa z organizmu odstraňuje predovšetkým prostredníctvom enzýmu CYP1A2 cytochrómu P450 a jeho metabolity sa vylučujú najmä močom. Hlavný metabolit je na zvieracích modeloch dopamínergnej funkcie najmenej 100-krát menej účinný ako ropinirol.

Eliminácia

Ropinirol sa zo systémovej cirkulácie odstraňuje s priemerným polčasom eliminácie 6 hodín. Po jednorazovom a opakovanom podaní perorálnej dávky sa nepozorovala žiadna zmena perorálneho klírensu ropinirolu. Vo farmakokinetických parametroch sa pozorovala značná interindividuálna variabilita.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ropinirolu je vcelku lineárna (C_{max} a AUC) v terapeutickom rozsahu medzi 0,25 mg a 4 mg, po jednorazovej dávke a po opakovanom dávkovaní.

Charakteristiky týkajúce sa populácií

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) nie je pozorovaná žiadna zmena vo farmakokinetike ropinirolu.

Perorálny klírens ropinirolu u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu je znížený o približne 30 %. Perorálny klírens metabolitov SKF-104557 a SKF-89124 bol tiež znížený o približne 80 % a 60 %, v uvedenom poradí. Z toho dôvodu, odporúčaná maximálna dávka je limitovaná na 3 mg/deň u týchto pacientov so syndrómom nepokojných nôh (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Obmedzené farmakokinetické údaje získané u dospievajúcich (12 - 17 rokov, n = 9) ukázali, že systémová expozícia po jednorazovej dávke 0,125 mg a 0,25 mg bola podobná expozícii, ktorá sa pozorovala u dospelých (pozri tiež časť 4.2; odstavec „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

Toxikológia

Toxikologický profil je určený hlavne farmakologickým pôsobením ropinirolu: zmeny správania, hypoprolaktinémia, zníženie krvného tlaku a srdcovej frekvencie, ptóza a salivácia. V dlhodobej štúdií bola po najvyššej dávke (50 mg/kg/deň) pozorovaná degenerácia sietnice len u bielych potkanov a pravdepodobne súvisela so zvýšenou expozíciou svetlu.

Genotoxicita

Vo zvyčajnom súbore testov *in vitro* a *in vivo* nebol zistený žiadny genotoxický potenciál.

Karcinogenita

V dvojročných štúdiách vykonaných na myšiach a potkanoch s dávkovaniami až do 50 mg/kg/deň sa u myší nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnom účinku. U potkanov boli jedinými léziami súvisiacimi s ropinirolom hyperplázia Leydigových buniek a testikulárny adenóm, ktoré boli dôsledkom hypoprolaktinémického účinku ropinirolu. Tieto lézie sa pokladajú za druho špecifický jav a nepredstavujú nebezpečenstvo pre klinické používanie ropinirolu.

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 telesnej hmotnosti plodu pri dávke 60 mg/kg/deň (priemerná hodnota AUC u potkanov rovná približne 15-násobku najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (Maximum Recommended Human Dose - MRHD)), k zvýšenej úmrtnosti plodov pri dávke 90 mg/kg/deň (približne 25-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD) a k malformáciám prstov pri dávke 150 mg/kg/deň (približne 40-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD). U potkanov sa pri dávke 120 mg/kg/deň (približne 30-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD) nezistili teratogénne účinky a u králikov sa nepreukázal žiaden vplyv počas organogenézy, keď sa ropinirol podával samotný v dávke 20 mg/kg (60-násobok priemernej hodnoty C_{max} dosiahnutej u ľudí pri MRHD). Keď sa však ropinirol v dávke 10 mg/kg (30-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.

Farmakologické štúdie bezpečnosti

In vitro štúdie preukázali, že ropinirol inhibuje prestup draslíka sprostredkovaného hERG kanálom. Hodnota IC_{50} je minimálne 30-násobne vyššia ako predpokladaná maximálna plazmatická koncentrácia u pacientov liečených najvyššou odporúčanou dávkou (4 mg/deň), pozri časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát.

Filmová vrstva:

0,25 mg (biela):
hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
polysorbát 80 (E433).

0,5 mg (žltá):
hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
indigokarmínový hlinitý lak (E132).

2 mg (ružová):
hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVdC-hliníkový/papierový detský bezpečnostný blister.

0,25 mg: balenie s 2 alebo 12 tabletami.

0,5 mg: balenie s 28 a 84 tabletami.

2 mg: balenie s 28 a 84 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Galvaniho 7/A
821 04 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

0,25 mg: 27/0218/06-S

0,5 mg: 27/0219/06-S

2 mg: 27/0221/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17.mája 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25.novembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2019