

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

REQUIP-Modutab 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
REQUIP-Modutab 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
REQUIP-Modutab 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

REQUIP-Modutab 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).
Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 44,0 mg laktoze.

REQUIP-Modutab 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 4 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).
Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 41,8 mg laktoze, 1,24 mg barvila sončno rumeno FCF (E 110).

REQUIP-Modutab 8 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8 mg ropinirola (v obliki ropinirolijevega klorida).
Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena tableta vsebuje 37,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

2 mg: rožnata, v obliki kapsule, filmsko obložena, označena z oznako »GS« na eni in »3V2« na drugi strani
4 mg: svetlo rjava, v obliki kapsule, filmsko obložena, označena z oznako »GS« in »WXG« na drugi strani
8 mg: rdeča, v obliki kapsule, filmsko obložena, označena z oznako »GS« na eni in »5CC« na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Parkinsonove bolezni pod sledečimi pogoji:

- Začetno zdravljenje bolezni v obliki monoterapije z namenom podaljšati čas do začetka zdravljenja z levodopo.
- V kombinaciji z levodopo v času trajanja bolezni, kadar učinek levodope začne pešati ali ni več konstanten in pride do nestalnega terapevtskega učinka (fluktuacija tipa "end of dose" ali "on-off").

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Odrasli

Priporočljiva je individualna titracija odmerkov glede na učinkovitost in prenašanje zdravila. Zdravilo REQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem se jemlje enkrat dnevno, vsak dan ob isti uri. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

REQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, drobiti ali deliti.

Začetek zdravljenja

Priporočeni začetni odmerek v prvem tednu znaša 2 mg enkrat dnevno.

Ta odmerek se nato poveča na 4 mg enkrat dnevno od drugega tedna zdravljenja. Terapevtski učinek se lahko opazi pri odmerku 4 mg ropinirola tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno.

Bolniki, ki so po začetnem odmerku 2 mg/dan ropinirol tablete s podaljšanim sproščanjem, doživeli neželene učinke, ki jih niso mogli prenašati, lahko preidejo na zdravljenje z zdravilom ropinirol filmsko obložene tablete (s takojšnjim sproščanjem) z nižjim dnevnim odmerkom, razdeljenim na tri enake odmerke.

Terapevtski režim zdravljenja

Bolnikom dajemo najnižje vzdrževalne odmerke ropinirol tablet s podaljšanim sproščanjem, s katerimi dosežemo nadzor nad simptomi.

Če ne dosežemo oziroma ne vzdržujemo nadzora nad simptomi z odmerkom 4 mg ropinirola tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno, lahko dnevni odmerek povečamo v korakih po 2 mg vsak teden ali daljših intervalih do odmerka 8 mg ropinirola tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno.

Če ne dosežemo oziroma ne vzdržujemo nadzora nad simptomi z odmerkom 8 mg ropinirola tablete s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno, lahko dnevni odmerek povečujemo v korakih od 2 mg do 4 mg vsak drugi teden ali daljših intervalih. Odmerek se lahko poveča do največ 24 mg ropinirola enkrat dnevno.

Priporočljivo je, da se bolnikom predpiše najmanjše število ropinirol tablet s podaljšanim sproščanjem, ki so potrebne za doseg potrebne odmerka s tem, da se uporabijo najvišje jakosti ropinirol tablet s podaljšanim sproščanjem, ki so na voljo.

Če je bilo zdravljenje prekinjeno za en dan ali več, je morda potrebno ponovno uvajalno obdobje s titriranjem odmerka (glejte zgoraj).

Če bolnik jemlje zdravilo REQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem kot dodatek zdravljenju z levodopo, bo v odvisnosti od njegovega kliničnega odziva morda potrebno postopoma zmanjšati odmerek levodope. V kliničnih raziskavah je bil pri bolnikih, ki so sočasno prejeli REQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem, odmerek levodope postopoma zmanjšan za približno 30 %. Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki prejema zdravilo REQUIP-Modutab v kombinaciji z levodopo, se lahko pojavijo diskinezije med začetno titracijo zdravila REQUIP-Modutab. Klinična preizkušanja so pokazala, da zmanjšanje odmerka levodope lahko zmanjša diskinezije (glejte poglavje 4.8).

Ob prehodu z drugega dopaminskega agonista na zdravljenje z ropinirolom je potrebno pred uvedbo ropinirola upoštevati navodila imetnika dovoljenja za promet o prenehanju jemanja predhodnega zdravila.

Tako kot pri drugih dopaminskih agonistih je potrebno tudi zdravljenje z ropinirolom prekiniti postopoma, tako da dnevni odmerek zmanjšujemo en teden (glejte poglavje 4.4).

Prehod z zdravila Requip na zdravilo REQUIP-Modutab

Bolniki lahko z zdravila Requip (takojšnje sproščanje) na zdravilo REQUIP-Modutab (podaljšano sproščanje) preidejo preko noči. Odmerek zdravila REQUIP-Modutab naj temelji na bolnikovem celokupnem dnevnem odmerku zdravila Requip (takojšnje sproščanje). Spodnja tabela prikazuje priporočeni odmerek zdravila REQUIP-Modutab za bolnike, ki prehajajo z zdravila Requip (takojšnje sproščanje):

Prehod z zdravila Requip na zdravilo REQUIP-Modutab

Requip filmsko obložene tablete – celokupni dnevni odmerek (mg)	REQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem – celokupni dnevni odmerek (mg)
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 – 9	8
12	12
15 – 18	16
21	20
24	24

Po prehodu na REQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem se odmerek lahko prilagodi odzivu na zdravljenje (glejte "Začetek zdravljenja" in "Terapevtski režim zdravljenja" zgoraj).

Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Requip-Modutab pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

Starejši

Očistek ropinirola se pri bolnikih, starih 65 let ali več, zmanjša za približno 15 %. Kljub temu, da prilagajanje odmerka ni potrebno, bi se moral odmerek ropinirola individualno titrirati, z natančnim spremljanjem prenašanja glede na optimalni klinični odgovor. Pri bolnikih starih 75 let ali več, je potrebno premisliti o počasnejši titraciji v začetku zdravljenja.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki imajo blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina med 0,5 in 0,83 ml/s (med 30 in 50 ml/min)), niso opazili nikakršnih sprememb v očistku ropinirola, kar kaže, da tej populaciji ni potrebno prilagajati odmerkov.

Raziskave uporabe ropinirola pri bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju (bolniki, ki so že na hemodializi) so pokazale, da je potrebno prilagajanje odmerka pri teh bolnikih kot sledi: priporočeni začetni odmerek ropinirola naj bi znašal 2 mg na dan. Nadaljnje povečevanje odmerka naj bo prilagojeno glede na prenašanje in učinkovitost zdravila. Za bolnike, ki so redno na hemodializi, je priporočeni maksimalni dnevni odmerek 18 mg/dan. Dodatni odmerki po hemodializi niso potrebni (glejte poglavje 5.2).

Uporabe ropinirola pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) in brez redne hemodialize niso proučevali.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 0,5 ml/s (30 ml/min)) brez redne hemodialize.
Okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Somnolenca in epizode nenadnega spanca

Ropinirol je bil povezan s somnolenco in epizodami nenadnega spanca, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Poročali so o nenadnem spancu med izvajanjem dnevnih aktivnosti, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal in brez opozorilnih znakov (glejte poglavje 4.8). Bolnike je potrebno na to opozoriti in jim svetovati, naj bodo tekom zdravljenja z ropinirolom pri vožnji ali upravljanju s stroji previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizode nenadnega spanca, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Poleg tega je pri njih morda potrebno znižanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja.

Psihiatrične ali psihotične motnje

Bolnike s hudimi psihotičnimi motnjami smemo z dopaminskimi agonisti zdraviti le, kadar morebitne koristi za bolnika odtehtajo z zdravljenjem povezana tveganja.

Motnje nadzora impulzov

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnega razvoja motenj nadzora impulzov. Bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z dopaminskimi agonisti, tudi z zdravilom REQUIP-Modutab, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim trošenjem denarja ali nakupovanjem, prenejedanjem in kompulzivnim uživanjem hrane (glejte poglavje 4.8). Če se razvijejo takšni simptomi, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila.

Manija

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnega razvoja manije. Bolnikom in negovalcem je treba povedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom REQUIP-Modutab, pojavijo simptomi manije skupaj s simptomi motenj nadzora impulzov ali brez pojava teh simptomov. Če se razvijejo takšni simptomi, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila.

Nevroleptični maligni sindrom

Ob nenadni ukinitvi zdravljenja z dopaminom so poročali o simptomih, ki nakazujejo na nevroleptični maligni sindrom. Priporočljivo je, da zdravljenje opuščate postopoma (glejte poglavje 4.2).

Prehiter prehod skozi gastrointestinalni trakt

Tablete zdravila REQUIP-Modutab so oblikovane tako, da sproščajo učinkovino 24 ur. V primeru prehitrega prehoda tablete skozi gastrointestinalni trakt se lahko zgodi, da se učinkovina ne sprosti v celoti, ostanek zdravila pa se izloči v blato.

Hipotenzija

V primeru hudega srčno-žilnega obolenja (zlasti koronarne insuficience) je predvsem na začetku zdravljenja (zaradi tveganja za nastanek posturalne hipotenzije) priporočljivo spremljanje krvnega tlaka.

Sindrom odtegnitve agonistov dopamina (DAWS, *dopamine agonist withdrawal syndrome*)

Pri uporabi agonistov dopamina, vključno z ropinirolom, so poročali o DAWS (glejte poglavje 4.8). Prekinitvev zdravljenja z ropinirolom je treba pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo izvesti postopoma (glejte poglavje 4.2). Omejeni podatki kažejo na to, da so bolniki z motnjami nadzora impulzov in tisti, ki prejemajo velike dnevne odmerke in/ali velike skupne odmerke agonistov dopamina, izpostavljeni večjemu tveganju za razvoj DAWS. Odtegnitveni simptomi lahko vključujejo apatijo, anksioznost, depresijo, utrujenost, potenje in bolečine in se ne odzivajo na levodopo. Pred postopnim zmanjšanjem odmerka in ukinitvijo ropinirola je treba bolnike obvestiti o možnih odtegnitvenih simptomih. Pri zmanjšanju odmerka in ukinitvi zdravila je treba bolnike natančno spremljati. V primeru hudih in/ali vztrajajočih odtegnitvenih simptomov je treba razmisliti o začasni ponovni uvedbi ropinirola v najnižjem učinkovitem odmerku.

Halucinacije

Halucinacije so znani neželeni učinek zdravljenja z dopaminskimi agonisti in levodopo. Bolnike je treba seznaniti, da se lahko pojavijo halucinacije.

Pomožne snovi

Laktoza

To zdravilo vsebuje tudi laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Barvilo sončno rumeno

Samo za 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: EQUIP-Modutab 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujejo azo barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Natrij

Ena filmsko obložena tableta zdravila EQUIP-Modutab tablete s podaljšanim sproščanjem (2, 4 in 8 mg) vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med ropinirolom in levodopo ali domperidonom niso opazili nobenih farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagajanje odmerkov kateregakoli od obeh zdravil.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči dopaminski antagonisti, kot sta sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola, zato se je sočasni uporabi teh zdravil bolje izogniti.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki estrogenov, so opazili povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Bolnikom, ki že prejemajo nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ), lahko zdravljenje z ropinirolom uvedemo na običajen način. Če pa z NHZ začnemo ali prenehamo med že potekajočim zdravljenjem z ropinirolom, je treba nekaterim bolnikom odmerke ropinirola prilagoditi.

Ropinirol se pretežno presnavlja z izoencimom citokroma P450, CYP1A2. Farmakokinetična študija (z ropinirol tabletami s takojšnjim sproščanjem v odmerku 2 mg trikrat dnevno) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je pokazala, da je ciprofloksacin povečal C_{max} in AUC ropinirola za 60 % oziroma 84 %, kar pomeni tveganje za pojav neželenih učinkov. Zato bo pri bolnikih, ki že jemljejo ropinirol, mogoče potrebno njegov odmerek prilagoditi v primeru, ko jim začnemo ali prenehamo dajati zdravila, za katera je znano, da zavirajo CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin.

Farmakokinetična študija o medsebojnem delovanju ropinirola (z ropinirol tabletami s takojšnjim sproščanjem v odmerku 2 mg trikrat dnevno) in teofilina, ki je substrat CYP1A2, pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo ni pokazala nikakršnih sprememb v farmakokinetiki nobene od učinkovin.

Kajenje pospeši presnovo z izoencimom CYP1A2, zato bo v primeru, da bolniki med zdravljenjem z ropinirolom prenehajo ali začnejo kaditi, morda potrebno prilagoditi odmerek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Koncentracije ropinirola lahko postopoma narastejo med nosečnostjo (glejte poglavje 5.2).

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, zato se uporaba ropinirola med nosečnostjo ne priporoča, razen če možne koristi za bolnika pretehtajo nad možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Dokazano je, da se sorodne snovi ropinirola v majhnih količinah prenesejo v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se ropinirol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Ker lahko ropinirol zavre izločanje mleka, se uporaba ropinirola pri doječih materah ne priporoča.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih ropinirola na plodnost pri človeku. V študijah plodnosti samic pri podganah so bili opaženi učinki na implantacijo, učinkov na moško plodnost pa niso opazili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo halucinacije, somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je potrebno opozoriti, da dokler tovrstni učinki ne minejo, ne smejo voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev), kjer bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do hujših ali celo smrtnih poškodb pri njih samih ali njihovih sodelavcih (glejte tudi poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Neželene reakcije na zdravilo so navedene v nadaljevanju po organskih sistemih in pogostnosti. Označeno je, ali so bili neželeni učinki opaženi v monoterapevtskih raziskavah ali v raziskavah dodatne terapije z levodopo.

Pogostnost je definirana kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), zelo redko ($< 1/10000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj posamezne pogostnostne skupine so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.

O neželenih učinkih so poročali v kliničnih raziskavah Parkinsonove bolezni ob uporabi zdravila REQUIP-Modutab tablet s podaljšanim sproščanjem ali filmsko obloženih tablet (s takojšnjim sproščanjem) v odmerkih do 24 mg/dan kot tudi v poročilih iz obdobja trženja:

	Uporaba v monoterapevtskih raziskavah	Uporaba v raziskavah, kjer je bil ropinirol uporabljen kot dodatno zdravilo
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
neznano	preobčutljivostne reakcije (vključno z urtikarijo, angioedemom, izpuščajem, srbenjem)	
<i>Psihiatrične motnje</i>		
pogosti	halucinacije	
		zmedenost
občasni	psihiatrične motnje (razen halucinacij) vključno z delirijem, blodnjami in paranoidnostjo	
neznano	motnje nadzora impulzov: patološka obsedenost z igrami na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje se lahko pojavijo pri bolnikih, zdravljenih z agonisti dopamina, vključno z zdravilom REQUIP-Modutab (glejte poglavje 4.4)	
	manija (glejte poglavje 4.4)	
	agresivnost*	
	dopaminski disregulacijski sindrom	
<i>Bolezni živčevja</i>		
zelo pogosti	somnolenca	somnolenca**

	sinkopa	diskinezija***
pogosti	omotica (vključno z vrtoglavico), nenaden nastop spanja	
občasni	prekomerna somnolenca podnevi	
<i>Žilne bolezni</i>		
pogosti		posturalna hipotenzija, hipotenzija
občasni	posturalna hipotenzija, hipotenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
občasni	kolcanje	
<i>Bolezni prebavil</i>		
zelo pogosti	navzea	navzea****
pogosti	zaprtje, zgaga	
	bruhanje, bolečine v trebuhu	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
neznano	reakcije v jetrih, ki se večinoma kažejo kot zvišane vrednosti jetrnih encimov	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		
neznano	spontana erekcija penisa	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
pogosti	periferni edem	
	edem nog	
neznano	sindrom odtegnitve agonistov dopamina (ki vključuje apatijo, anksioznost, depresijo, utrujenost, potenje in bolečine) *****	

* Agresivnost je bila povezana tako s psihotičnimi reakcijami, kot tudi s kompulzivnimi simptomi.

** V kliničnih raziskavah, kjer so bile uporabljene tablete ropinirola s takojšnjim sproščanjem kot dodatno zdravilo, so o somnolenci poročali zelo pogosto, v primeru tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem pa pogosto.

*** Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se lahko pojavijo diskinezije med začetno titracijo ropinirola. Klinična preizkušanja so pokazala, da zmanjšanje odmerka levodope lahko zmanjša diskinezije (glejte poglavje 4.2).

**** V kliničnih raziskavah, kjer so bile uporabljene tablete ropinirola s takojšnjim sproščanjem kot dodatno zdravilo, so o navzei poročali zelo pogosto, v primeru tablet ropinirola s podaljšanim sproščanjem pa pogosto.

***** Ob postopnem prenehanju ali prekinitvi jemanja agonistov dopamina, vključno z ropinirolom, se lahko pojavijo nemotorični neželeni učinki (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerka ropinirola so povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Te simptome se lahko ublaži z ustreznim zdravljenjem z dopaminskimi antagonistami, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopaminski agonisti, ATC oznaka: N04BC04.

Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski D2/D3 dopaminski agonist, ki stimulira striatne dopaminske receptorje.

Ropinirol s spodbujanjem striatnih dopaminskih receptorjev zmanjša primanjkljaj dopamina, ki je značilen za Parkinsonovo bolezen.

Ropinirol deluje v hipotalamusu in hipofizi ter zavira izločanje prolaktina.

Klinična učinkovitost

Šestintrideset-tedenska, dvojno slepa, navzkrižna raziskava treh obdobj na 161 bolnikih z zgodnjo fazo Parkinsonove bolezni je pokazala, da monoterapija z REQUIP-Modutab tabletami ni manj uspešna od zdravljenja z Requip tabletami s takojšnjim sproščanjem. Primarno merilo raziskave vpliva spremenjenega načina zdravljenja je bila sprememba izhodiščne vrednosti motoričnega rezultata lestvice UPDRS - Združene ocenjevalne lestvice Parkinsonove bolezni (definirana je bila tritočkovna mejna vrednost UPDRS motoričnega rezultata, ki še ni pomenil slabše uspešnosti zdravljenja). Popravljen srednja vrednost razlike med tabletami Requip (takojšnje sproščanje) in tabletami REQUIP-Modutab ob koncu raziskave je znašala -0,7 točke (95 % IZ [-1,51; 0,10], $p = 0,0842$).

Po prehodu na podoben odmerek alternativne formulacije zdravila (sprememba preko noči) niso opazili poslabšanega profila neželenih dogodkov in manj kot 3 % bolnikov je potrebovalo prilagoditev odmerka (zvišanje enega odmerka).

Štiriindvajset-tedenska, dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava vzporednih skupin, ki je preučevala učinek REQUIP-Modutab tablet kot dodatne terapije pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki z levodopo niso bili optimalno nadzorovani, je pokazala klinično relevantno in statistično značilno prednost v primerjavi s placebom. Primarno merilo učinkovitosti je bila sprememba časa v budnem delu dneva, preživetega v stanju "off" (izklop) v primerjavi z izhodiščnim stanjem (prilagojena povprečna razlika v zdravljenju -1,7 ur (95 % IZ: [-2,34; -1,09], $p < 0,0001$)). Rezultat je bil podprt s sekundarnimi parametri učinkovitosti v

primerjavi z izhodišnim stanjem v skupnem času v budnem delu dneva, preživetem v stanju "on" (vklop) (+1,7 ure (95 % IZ: [1,06; 2,33], $p < 0,0001$)) in skupni čas v budnem delu dneva, preživet v stanju "on" brez motečih diskinezij (+1,5 ur (95 % IZ: [0,85; 2,13], $p < 0,0001$)). Pomembno je, da v raziskavi niti po podatkih iz bolnikovih dnevnikov niti po merilih UPDRS lestvice niso opazili porasta časa v budnem delu dneva, preživetega v stanju "on" z motečimi diskinezijami.

Študija o vplivu ropinirola na repolarizacijo srca

Podrobna študija QT pri zdravih prostovoljcih in prostovoljkah, ki so prejemale filmsko obložene tablete ropinirola (s takojšnjim sproščanjem) v odmerkih 0,5, 1, 2 in 4 mg enkrat na dan, je pokazala, da se je trajanje intervala QT v primerjavi s placebom najbolj podaljšalo ob odmerku 1 mg, za 3,46 milisekund (točkovna ocena). Zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja za največji povprečni učinek je bila manj kot 7,5 milisekund. Učinek večjih odmerkov ropinirola ni bil sistematično ovrednoten.

Dosegljivi klinični podatki iz podrobne študije QT ne kažejo tveganja za podaljšanje QT v odmerkih ropinirola do 4 mg/dan. Tveganja podaljšanja intervala QT ni mogoče izključiti, ker natančna študija QT z odmerki do 24 mg/dan ni bila izvedena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biorazpoložljivost ropinirola je približno 50 % (36 – 57 %). Po peroralnem vnosu zdravila REQUIP-Modutab plazemska koncentracija narašča počasi, srednji čas do dosežene C_{max} znaša med 6 in 10 ur. V študiji v stanju dinamičnega ravnovesja pri 25 bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so prejeli 12 mg ropinirol tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno, je obrok z visoko vsebnostjo maščob povečal sistemsko izpostavljenost ropinirolu, kar se je pokazalo kot povprečno 20 % povečanje v AUC in povprečno 44 % povečanje v C_{max} . T_{max} se je podaljšal za 3,0 ure. Kljub temu pa ni verjetno, da bi bile te spremembe klinično relevantne (npr. povečana pogostnost neželenih učinkov).

Sistemska izpostavljenost ropinirolu je primerljiva pri ropinirol tabletah s podaljšanim sproščanjem in ropinirol filmsko obloženih tabletah (s takojšnjim sproščanjem), glede na enak dnevni odmerek.

Porazdelitev

Obseg vezave zdravila na plazemske proteine je majhen (od 10 do 40 %). Ropinirol v skladu s svojo visoko lipofilnostjo dosegata velik volumen distribucije (približno 7 l/kg).

Biotransformacija

Ropinirol se primarno izloča s presnavljanjem preko encima CYP1A2, njegovi presnovki se pretežno izločajo s sečem. Glavni presnovek je bil v živalskih modelih dopaminergičnega delovanja vsaj stokrat šibkejši od ropinirola.

Izločanje

Ropinirol se iz sistema obtoka izloča s povprečnim razpolovnim časom okoli 6 ur.

Povečanje sistemske izpostavljenosti (C_{max} in AUC) zdravilo je približno sorazmerno s povečanjem odmerka v okviru razpona terapevtskih odmerkov. Pri očistku po peroralnem vnosu ropinirola niso opazili razlik, ne glede na to, ali so ga opazovali po zaužitju samo enega odmerka ali po večkratnih ponavljajočih se zaužitjih. Pri farmakokinetičnih parametrih so opazili široko variabilnost med posameznimi bolniki.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki imajo blago do zmerno okvaro ledvic, niso opazili nikakršnih sprememb v farmakokinetiki ropinirola.

Pri bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju, ki so redno na hemodializi, je peroralni očistek ropinirola zmanjšan za približno 30 %. Peroralni očistek metabolitov SKF-104557 in SKF-89124 je bil prav tako zmanjšan za približno 80 % oziroma 60 %. Zato je pri teh bolnikih s Parkinsonovo boleznijo priporočeni maksimalni dnevni odmerek omejen na 18 mg/dan (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Fiziološke spremembe v nosečnosti (vključno z zmanjšano aktivnostjo CYP1A2) predvidoma postopoma vodijo v povečanje sistemske izpostavljenosti matere ropinirolu (glejte tudi poglavje 4.6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Reproduktivna toksičnost

V študijah plodnosti na samicah podganah so bili opaženi učinki na implantacijo zaradi zaviralnega delovanja ropinirola na prolaktin. Pri ljudeh prolaktin nima bistvenega pomena za implanatacijo.

Dajanje ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili za samice toksični, je z odmerkom 60 mg/kg/dan (povprečen AUC pri podganah približno 2-kratnik najvišjega AUC pri najvišjem priporočenem humanem odmerku - MRHD) povzročilo zmanjšanje telesne mase fetusov, z odmerkom 90 mg/kg/dan (približno 3-kratnik najvišjega AUC pri MRHD) povečano smrtnost zarodkov, z odmerkom 150 mg/kg/dan (približno 5-kratnik najvišjega AUC pri MRHD) pa malformacije prstov. Odmerki 120 mg/kg/dan (približno 4-kratnik najvišjega AUC pri MRHD) pri podganah niso povzročali teratogenih učinkov, pri kuncih pa z posamičnem odmerkom 20 mg/kg (9,5-kratnik povprečne humane C_{max} pri MRHD) niso opazili nobenih učinkov na organogenezo. Dajanje ropinirola v odmerku 10 mg/kg (4,8-kratnik povprečne humane C_{max} pri MRHD) v kombinaciji s peroralno levodopo, je pri kuncih povzročilo večjo incidenco in resnost malformacije prstov, kot pri monoterapiji z levodopo.

Toksikologija

Toksikološki profil je v glavnem določen s farmakološkim delovanjem ropinirola: spremembe obnašanja, hipoprolaktinemija, znižanje krvnega tlaka in upočasnitev srčnega utripa, povešanje očesnih vek (ptoza) in slinjenje. Samo pri albino podganah je bila v dolgoročni raziskavi z najvišjim odmerkom (50 mg/kg/dan) opažena degeneracija retine, kar je bilo verjetno povezano z večjo izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost

V običajnem naboru *in vitro* in *in vivo* preizkušanj genotoksičnosti niso opazili.

Karcinogenost

Na miših in podganah so izvajali dveletne študije, v katerih so jim dajali odmerke do 50 mg/kg. Študija na miših ni pokazala nobenih karcinogenih učinkov. Pri podganah so kot posledico jemanja zdravila opazili hiperplazije Leydigovih celic in adenome na testisih, kar je posledica hipoprolaktinemičnega učinka ropinirola. Ocenili so, da je pojav teh lezij specifičen le za to vrsto živali in da ne pomeni tveganja za klinično uporabo ropinirola.

Farmakološka varnost

Študije *in vitro* so pokazale, da ropinirol zavira s hERG posredovane tokove. IC_{50} je 5-krat večja od pričakovane največje koncentracije v plazmi pri bolnikih, zdravljenih z največjim priporočenim odmerkom (24 mg/dan), glejte poglavje 5.1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedra tablet:

hipromeloza 2208 (E464)
hidrogenirano ricinusovo olje
natrijev karmelozat (E468)
povidon K 29-32
maltodekstrin
magnezijev stearat (E572)

laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
manitol (E421)
rumeni železov oksid (E172)
glicerildibehenat

Filmske obloge:

2 mg:

hipromeloza 2910 (E464)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400 (E430)
rdeči železov oksid (E172)

4 mg:

hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400 (E430)
indigotin (E132)
sončno rumeno FCF (E110)

8 mg:

hipromeloza 2910 (E464)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
makrogol 400 (E430)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 mg: 2 leti

4 mg in 8 mg: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/aluminija ali pretisni omot varen za otroke iz PVC/PE/PVdC/aluminija/papirja.

2 mg: Pakiranje z 28 (2 x pretisni omot ali pretisni omot varen za otroke po 14 tablet) tabletami s podaljšanim sproščanjem

4 mg: Pakiranje z 28 (2 x pretisni omot ali pretisni omot varen za otroke po 14 tablet) tabletami s podaljšanim sproščanjem

8 mg: Pakiranje z 28 (2 x pretisni omot ali pretisni omot varen za otroke po 14 tablet) tabletami s podaljšanim sproščanjem

Na trgu morda ni vseh pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk, Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/02/01344/007-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.07.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 18.12.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.06.2023