

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

REQUIP-MODUTAB 2 mg
REQUIP-MODUTAB 4 mg
REQUIP-MODUTAB 8 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

REQUIP-MODUTAB 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2 mg ropinirolu (vo forme chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 44,0 mg laktózy

REQUIP-MODUTAB 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg ropinirolu (vo forme chloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 41,8 mg laktózy, 1,24 mg oranžovej žlti (E110).

REQUIP-MODUTAB 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg ropinirolu (vo forme chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 37,5 mg laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

REQUIP-MODUTAB 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Ružové oválne filmom obalené, označené "GS" na jednej a "3V2" na druhej strane.

REQUIP-MODUTAB 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Žltohnedé oválne filmom obalené, označené "GS" na jednej a "WXG" na druhej strane.

REQUIP-MODUTAB 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Červené oválne filmom obalené, označené "GS" na jednej a "5CC" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba Parkinsonovej choroby za nasledujúcich podmienok:

- Úvodná liečba ako monoterapia, aby sa oddialil začiatok liečby levodopou
- V kombinácii s levodopou, v priebehu ochorenia, keď sa účinok levodopy skracuje alebo sa stáva neúplným a nastanú fluktuácie terapeutického účinku (fluktuácie typu "end of dose" alebo typu "on-off")

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dospelí

Odporúča sa individuálne dávkovanie s postupnou titráciou dávky, ktorá bude dostatočne účinná a dobre tolerovaná. REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať jedenkrát denne a v rovnakom čase každý deň. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo nalačno (pozri časť 5.2).

REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním sa musia prehltnúť vcelku a nesmú sa žuvať, drviť ani deliť.

Úvodná titrácia dávky

Začiatková dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne počas prvého týždňa; táto dávka sa má na začiatku druhého týždňa liečby zvýšiť na 4 mg jedenkrát denne.

Terapeutická odpoveď sa môže dosiahnuť pri dávke 4 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

U pacientov, ktorí začnú liečbu tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním dávkou 2 mg/deň a vyskytnú sa u nich vedľajšie účinky, ktoré nevedia tolerovať, môže byť prínosom prechod na liečbu filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu v nižšej dennej dávke, ktorá sa rozdelí do troch rovnakých dávok.

Terapeutický režim

Pacienti majú pokračovať v užívaní najnižšej dávky tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, pri ktorej sa dosiahne kontrola príznakov.

Ak sa pri dávke 4 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, denná dávka sa môže zvyšovať o 2 mg v týždňových alebo dlhších intervaloch, a to až na dávku 8 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

Ak sa ani pri dávke 8 mg jedenkrát denne tabletami ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním nedosiahne alebo neudrží dostatočná kontrola príznakov, denná dávka sa môže zvyšovať o 2 mg až 4 mg v dvojtýždňových alebo dlhších intervaloch. Maximálna denná dávka tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním je 24 mg.

Odporúča sa predpísať pacientom minimálny počet tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sú potrebné na dosiahnutie potrebnej dávky, a to s využitím najvyšších dostupných síl tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním.

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

Keď sa REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním podávajú ako prídavná liečba k levodope, je možné postupne znižovať dávku levodopy v závislosti od klinickej odpovede. V klinických štúdiách bola u pacientov súčasne užívajúcich REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním dávka levodopy postupne znížená približne o 30 %. U pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou, liečených REQUIP-MODUTAB tabletami s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s levodopou, sa môžu vyskytnúť dyskínezy počas úvodnej titrácie dávky REQUIP-MODUTAB tabliet s predĺženým uvoľňovaním. V klinických štúdiách sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskínezu (pozri časť 4.8).

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

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

Prechod z filmom obalených tabliet s obsahom ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním

Pacienti môžu prejsť z filmom obalených tabliet s obsahom ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním zo dňa na deň. Dávka REQUIP-MODUTAB tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa má zakladať na celkovej dennej dávke filmom obalených tabliet s obsahom ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním), ktorú pacient užíval. Nižšie uvedená tabuľka uvádza odporúčanú dávku REQUIP-MODUTAB tabliet s predĺženým uvoľňovaním pre pacientov, ktorí prechádzajú z filmom obalených tabliet s obsahom ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním):

Prechod z filmom obalených tabliet s obsahom ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) na REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním

Filmom obalené tablety s obsahom ropinirolu (s okamžitým uvoľňovaním) Celková denná dávka (mg)	REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním Celková denná dávka (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 prechode na REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dávka môže upraviť v závislosti od terapeutickej odpovede (pozri vyššie uvedenú „Úvodnú titráciu dávky“ a „Terapeutický režim“).

Deti a dospelí

REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 a viac rokov 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. U pacientov vo veku 75 a viac rokov sa môže zväziť pomalšia titrácia dávky počas úvodnej fázy liečby.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min) sa nepozorovala žiadna zmena v klírense ropinirolu, čo svedčí o tom, že u tejto populácie nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Štúdiá 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 REQUIP-MODUTAB tabliet s predĺženým uvoľňovaním je 2 mg jedenkrát denne. Ďalšie zvyšovanie dávky má byť na základe znášanlivosti a účinnosti. Odporúčaná maximálna dávka REQUIP-MODUTAB tabliet s predĺženým uvoľňovaním je u pacientov podstupujúcich pravidelnú hemodialýzu 18 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

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

Podávanie ropinirolu bolo spojené so somnolenciou a epizódami náhleho nástupu spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Náhly nástup spánku bol hlásený počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez uvedenia si únavy alebo varovných znakov (Pozri časť 4.8). Pacienti musia byť o tejto skutočnosti poučení, aby boli opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov počas liečby ropinirolom. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho nástupu spánku, nesmú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Okrem toho je možné zväziť zníženie dávkovania alebo ukončenie terapie.

Psychiatrické alebo psychotické poruchy

Pacienti so závažnými psychiatrickými alebo psychotickými poruchami, alebo ktorí majú tieto poruchy v anamnéze, sa majú liečiť dopamínovými agonistami len vtedy, ak potenciálne prínosy prevažujú 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 dopamínovými agonistami vrátane REQUIP-MODUTABU 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 zväziť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Mánia

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli možnosti vzniku mánie. Pacientov a ich opatrovateľov treba upozorniť na to, že u pacientov liečených REQUIP-MODUTABOM 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.

Malígný neuroleptický syndróm

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

Rýchly prechod gastrointestinálnym traktom

Tablety REQUIP-MODUTAB sú vyvinuté tak, aby uvoľňovali liečivo počas 24-hodinovej doby. Ak dôjde k rýchlemu prechodu gastrointestinálnym traktom, môže hroziť neúplné uvoľnenie liečiva a vylúčenie zvyšku liečiva stolicou.

Hypotenzia

Z dôvodu rizika hypotenzie sa u pacientov s ťažkým kardiovaskulárnym ochorením (najmä koronárnou insuficienciou) odporúča sledovanie krvného tlaku, najmä na začiatku 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.

Farbivo oranžová žlt'

Len pre 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: REQUIP-MODUTAB 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú azofarbivo oranžovú žlt' (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Sodík

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním REQUIP-MODUTAB (2, 4 a 8 mg) 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 domperidonom nie je farmakokinetická interakcia, ktorá by si vyžadovala úpravu dávkovania týchto liekov.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05852-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05856-Z1B

Neuroleptiká a iné centrálné pôsobiace antagonisty dopamínu, ako sú sulpirid alebo metoklopramid, môžu znižovať účinok ropinirolu, preto je potrebné sa vyhnúť súčasnému užívaniu týchto liekov s ropinirolom.

U pacientok liečených vysokými dávkami estrogénov boli pozorované zvýšené plazmatické koncentrácie ropinirolu. U pacientok, ktoré užívajú hormonálnu substitučnú terapiu (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 CYP1A2 cytochrómu P450. Vo farmakokinetickej štúdií (s 2 mg dávkou filmom obalenej tablety (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu, 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 CYP1A2, napr. ciprofloxacínom, enoxacínom alebo fluvoxamínom, potrebná úprava dávky ropinirolu.

Štúdia u pacientov s Parkinsonovou chorobou zameraná na farmakokinetické interakcie medzi ropinirolom (s 2 mg dávkou filmom obalenej tablety (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu, trikrát denne) a teofylínom, substrátom CYP1A2, neodhalila žiadnu zmenu vo farmakokinetike ropinirolu, ani teofylínu.

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

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). Keďže potenciálne riziko u ľudí nie je známe, odporúča sa nepoužívať ropinirol počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre pacientku neprevyšuje 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. Ropinirol sa nemá používať u dojčiacich matiek, keďže 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 dotedy, kým sa takéto opakované epizódy a somnolencia nevyrieši (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Hlásené nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Je vyznačené, či boli tieto nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaní pri monoterapii, alebo pri prídavnej liečbe k levodope.

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 $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

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

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli hlásené buď v klinických skúšaní zameraných na Parkinsonovu chorobu s REQUIP-MODUTAB tabletami s predĺženým uvoľňovaním alebo s REQUIP filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v dávkach do 24 mg/deň, alebo v hláseniach z obdobia po uvedení lieku na trh:

	<u>Pri monoterapii</u>	<u>Pri prídavnej liečbe</u>
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
Neznáme	Reakcie z precitlivenosti (zahŕňajúce urtikáriu, angioedém, vyrážku, pruritus).	
<i>Psychické poruchy</i>		
Časté	Halucinácie	
		Zmätenosť
Menej časté	Psychotické reakcie (iné než halucinácie) zahŕňajúce delírium, bludy, paranoju.	
Neznáme	Poruchy návykov a impulzov: u pacientov liečených dopamínernými agonistami vrátane REQUIP-MODUTABU sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne míňanie alebo nakupovanie, záchvatovité prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa (pozri časť 4.4).	
	Mánia (pozri časť 4.4)	
	Agresivita*	
	Syndróm dopamínovej dysregulácie	
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Veľmi časté	Somnolencia	Somnolencia**
	Synkopa	Dyskinézy***
Časté	Závraty (zahŕňajúce vertigo), náhly nástup spánku	
Menej časté	Nadmerná somnolencia počas dňa	

	<u>Pri monoterapii</u>	<u>Pri prídavnej liečbe</u>
<i>Poruchy ciev</i>		
Časté		Posturálna hypotenzia, hypotenzia
Menej časté	Posturálna hypotenzia, hypotenzia	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	Nauzea	Nauzea****
Časté	Zápcha, pálenie záhy	
	Vracanie, bolesť brucha	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		
Neznáme	Hepatálne reakcie, hlavne zvýšená hladina pečeňových enzýmov	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Časté	Periférny edém	
	Edém nôh	
Neznáme	Abstinenčný syndróm zapríčinený agonistami dopamínu (zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť)*****	

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

** Somnolencia bola hlásená veľmi často v klinických skúšaniach s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaniach s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním.

*** U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa môžu vyskytnúť dyskinézy počas úvodnej titrácie dávky ropinirolu. V klinických skúšaniach sa preukázalo, že zníženie dávky levodopy môže zmierniť dyskinézy (pozri časť 4.2).

**** Nauzea bola hlásená veľmi často v klinických skúšaniach s prídavnou liečbou tabletami s okamžitým uvoľňovaním a často v klinických skúšaniach s prídavnou liečbou tabletami s predĺženým uvoľňovaním.

***** 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 môžu byť zmiernené zodpovedajúcou liečbou antagonistami dopamínu, ako sú neuroleptiká alebo metoklopramid.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, agonisty dopamínu

ATC kód: N04BC04.

Mechanizmus účinku

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

Ropinirol zmierňuje nedostatok dopamínu, ktorý je charakteristický pre Parkinsonovu chorobu tým, že stimuluje dopamínové receptory v striate.

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

Klinická účinnosť

36-týždňová, dvojito zaslepená štúdia s výmenou liečby (tzv. "crossover") v troch periódach v monoterapii, uskutočnená u 161 pacientov s Parkinsonovou chorobou v rannom štádiu preukázala, že REQUIP-MODUTAB tablety s predĺženým uvoľňovaním nie sú menej účinné ako REQUIP filmom obalené tablety (s okamžitým uvoľňovaním) v primárnom ciele, čo bol rozdiel v zmene proti východiskovým hodnotám v motorickom skóre na škále pre hodnotenie Parkinsonovej choroby (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (bol definovaný trojbodový rozsah pre nie menšiu účinnosť v motorickom skóre na UPDRS). Upravený priemerný rozdiel medzi REQUIP-MODUTAB tabletami s predĺženým uvoľňovaním a REQUIP filmom obalenými tabletami (s okamžitým uvoľňovaním) v ciele štúdie bol -0,7 bodu (95 % CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Po prechode zo dňa na deň na podobnú dávku alternatívnej formy tabliet sa nezistil žiaden rozdiel v profile nežiaducich účinkov a úpravu dávky potrebovalo menej ako 3 % pacientov (všetky úpravy dávky boli zvýšením o jednu úroveň dávky, pacienti nepotrebovali zníženie dávky).

24-týždňová, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, paralelná štúdia REQUIP-MODUTAB tabliet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí nedosiahli optimálnu kontrolu na liečbe levodopou, preukázala klinicky relevantnú a štatisticky významne lepšiu účinnosť oproti placebo v primárnom ciele (zmena proti východiskovým hodnotám času stráveného vo fáze „off“ počas bdenia cez deň) (t.j. v stave zlej pohyblivosti) (upravený priemerný rozdiel liečby -1,7 hodiny (95 % CI: [-2,34; -1,09]), p < 0,0001). Toto zistenie podporili sekundárne parametre účinnosti zmeny proti východiskovým hodnotám celkového času vo fáze „on“ počas bdenia cez deň (t.j. v stave dobrej pohyblivosti) (+1,7 hodiny (95 % CI: [1,06; 2,33]), p < 0,0001) a celkovej dobe bdenia strávenej v "on" fáze bez rušivých dyskinéz (+1,5 hodiny (95 % CI: [0,85; 2,13]), p < 0,0001). Dôležité je, že sa nezistilo žiadne zvýšenie výskytu "on" stavu s rušivými dyskinézami počas bdenia, proti východiskovým hodnotám, ani z údajov z denných kariet ani zo skóre v položkách UPDRS.

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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť ropinirolu je približne 50 % (36 - 57 %). Po perorálnom podaní tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním sa plazmatické koncentrácie zvyšujú pomaly, pričom C_{max} sa zvyčajne dosiahne v priemere po 6 až 10 hodinách.

V bioekvivalenčnej štúdií (a steady-state study), v ktorej sa sledovalo 25 pacientov s Parkinsonovou chorobou užívajúcich raz denne 12 mg tablety ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním, zvýšili jedlá s vysokým obsahom tuku systémovú expozíciu ropinirolu, o čom svedčí priemerné zvýšenie AUC o 20 % a C_{max} o 44 %. T_{max} sa predĺžil o 3 hodiny. Tieto zmeny však nie sú pravdepodobne klinicky relevantné (napr. zvýšená incidencia nežiaducich udalostí).

Systémová expozícia ropinirolu je pri tabletách ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním a pri filmom obalených tabletách (s okamžitým uvoľňovaním) ropinirolu porovnateľná, keď sa podávajú v rovnakej dennej dávke.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Ropinirol je odstránený hlavne metabolizáciou cez CYP1A2 a jeho metabolity sú vylučované najmä močom. Hlavný metabolit je najmenej 100-krát menej účinný ako ropinirol u zvieracích modelov skúmajúcich dopaminergnú funkciu.

Eliminácia

Ropinirol je odstránený zo systémovej cirkulácie s priemerným polčasom eliminácie približne 6 hodín. Zvýšenie systémovej expozície (C_{max} a AUC) ropinirolu je približne úmerné v celom rozsahu terapeutických dávok. Po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní nie je pozorovaná žiadna zmena v perorálnom klírense ropinirolu. Vo farmakokinetických parametroch bola pozorovaná značná interindividuálna variabilita. Pri podávaní tabliet ropinirolu s predĺženým uvoľňovaním za rovnovážneho stavu bola interindividuálna variabilita pri C_{max} 30 % až 55 % a pri AUC 40 % až 70 %.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí mali miernu až stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek, sa nepozorovala 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 je odporúčaná maximálna dávka limitovaná na 18 mg/deň u týchto pacientov s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.2).

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 telesnej hmotnosti plodu pri dávke 60 mg/kg/deň (priemerná hodnota AUC u potkanov rovná približne dvojnásobku najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (Maximum Recommended Human Dose - MRHD)), k zvýšenej úmrtnosti plodov pri dávke

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05852-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05856-Z1B

90 mg/kg/deň (približne 3-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD)

a k malformáciám prstov pri dávke 150 mg/kg/deň (približne 5-násobok najvyššej hodnoty AUC dosiahnutej pri MRHD). U potkanov sa pri dávke 120 mg/kg/deň (približne 4-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 (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 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 myší 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 hypoprolaktinemického účinku ropinirolu. Tieto lézie sa pokladajú za druho špecifický jav a nepredstavujú nebezpečenstvo pre klinické používanie ropinirolu.

Farmakologické štúdie bezpečnosti

In vitro štúdie preukázali, že ropinirol inhibuje prestup draslíka sprostredkovaného hERG kanálom. Hodnota IC_{50} je minimálne 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 s predĺženým uvoľňovaním:

hypromelóza 2208
ricínový olej, hydrogenovaný
karmelóza, sodná soľ
povidón (K29-32)
maltodextrín
stearát horečnatý
laktóza, monohydrát
oxid kremičitý, koloidný
manitol (E421)
žltý oxid železitý (E172)
glycerol-dibehenát

REQUIP-MODUTAB 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Filmový obal tablety: obalová sústava OPADRY ružová OY-S-24900:

hypromelóza 2910
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
červený oxid železitý (E172)

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05852-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05856-Z1B

REQUIP-MODUTAB 4,0 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Filmový obal tablety: obalová sústava OPADRY žltohnedá OY-27207:

hypromelóza 2910

oxid titaničitý (E171)

makrogol 400

oranžová žltá, hliníkový lak (E110)

indigokarmín, hliníkový lak (E132)

REQUIP-MODUTAB 8,0 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Filmový obal tablety: obalová sústava OPADRY červená 03B25227:

hypromelóza 2910

žltý oxid železitý (E172)

oxid titaničitý (E171)

čierny oxid železitý (E172)

makrogol 400

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

REQUIP-MODUTAB 2 mg – 2 roky

REQUIP-MODUTAB 4 mg – 3 roky

REQUIP-MODUTAB 8 mg – 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia:

REQUIP-MODUTAB 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Balenie pre začiatok liečby po 42 a balenia po 28 alebo 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistroch (PVC/PCTFE/PVC/Al, PVC/PCTFE/Al alebo detský bezpečnostný blister PVC/PE/PVdC-Al/papier)

REQUIP-MODUTAB 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Balenia po 28 alebo 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistroch (PVC/PCTFE/PVC/Al, PVC/PCTFE/Al alebo detský bezpečnostný blister PVC/PE/PVdC-Al/papier)

REQUIP-MODUTAB 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Balenia po 28 alebo 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistroch (PVC/PCTFE/PVC/Al, PVC/PCTFE/Al alebo detský bezpečnostný blister PVC/PE/PVdC-Al/papier)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05852-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05856-Z1B

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

2 mg – 27/0311/06-S

4 mg – 27/0313/06-S

8 mg – 27/0314/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. augusta 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. januára 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022