SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Requip® Modutab®, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Requip® Modutab®, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Requip® Modutab®, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: ropinirol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 2 mg ropinirola (u obliku ropinirol-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna tableta sadrži 44 mg laktoze; ricinusovo ulje, hidrogenizovano.

Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 4 mg ropinirola (u obliku ropinirol-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom
Jedna tableta sadrži 41,80 mg laktoze; ricinusovo ulje, hidrogenizovano; 1,24 mg boje „*Sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110)"

Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 8 mg ropinirola (u obliku ropinirol-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Jedna tableta sadrži 37,5 mg laktoze; ricinusovo ulje, hidrogenizovano.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Duguljaste, bikonveksne film tablete, ružičaste boje, sa utisnutim oznakama "GS" na jednoj strani i "3V2" na drugoj strani.

Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Duguljaste, bikonveksne film tablete, svetlobraon boje, sa utisnutim oznakama "GS" na jednoj strani i "WXG" na drugoj strani.

Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Duguljaste, bikonveksne film tablete, smeđe-crvene boje, sa utisnutim oznakama "GS" na jednoj strani i "5CC" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Requip Modutab se koristi u terapiji Parkinsonove bolesti u sledećim slučajevima:

- u inicijalnoj terapiji, kao monoterapija, u cilju odlaganja uvođenja levodope
- u kombinovanoj terapiji sa levodopom, kada u toku razvoja bolesti efekat levodope oslabi ili postane neadekvatan i jave se oscilacije u terapijskom efektu leka ("*end of dose*" ili "*on-off*" tipovi fluktuacija)

4.2. Doziranje i način primene

Za oralnu primenu.

Odrasli
Preporučuje se individualno prilagođavanje doze u zavisnosti od efikasnosti i tolerancije na lek. Lek Requip Modutab se primenjuje jednom dnevno, približno u isto vreme svakog dana. Lek Requip Modutab može biti primenjen uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljak 5.2).

Lek Requip Modutab tablete sa produženim oslobađanjem je potrebno progutati cele, ne žvakati ih, ne lomiti ili deliti.

Inicijalna titracija doze
Početna doza ropinirola, u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, iznosi 2 mg primenjena jednom dnevno tokom prve nedelje terapije; navedenu dozu treba povećati na 4 mg primenjenu jednom dnevno, počev od druge nedelje terapije. Terapijski odgovor se može uočiti pri primeni doze od 4 mg ropinirola, u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, jednom dnevno.

Kod pacijenata koji započnu terapiju primenom ropinirola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, u dozi od 2 mg/dnevno, kod kojih se jave neželjena dejstva koja ne mogu da podnesu, može biti od koristi prelazak na terapiju ropinirolom u obliku film tableta sa trenutnim oslobađanjem u manjim dnevnim dozama, podeljenim u tri jednake pojedinačne doze.

Terapijski režim
Preporučuje se održavanje terapije najmanjom dozom ropinirola u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, kojom se postiže kontrola simptoma bolesti.

Ukoliko se ne postigne ili ne održi zadovoljavajuća kontrola simptoma bolesti primenom ropinirola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u dozi od 4 mg jednom dnevno, dnevna doza se može povećavati za po 2 mg unutar perioda od nedelju dana ili duže, do doze ropinirola od 8 mg primenjene jednom dnevno u obliku tableta sa produženim oslobađanjem.

Ukoliko se ipak ne postigne ili ne održi zadovoljavajuća kontrola simptoma ni primenom doze ropinirola od 8 mg jednom dnevno u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dnevna doza se može povećavati za po 2 mg do 4 mg u razmacima od dve nedelje ili duže. Maksimalna dnevna doza ropinirola u obliku tablete sa produženim oslobađanjem iznosi 24 mg.

Preporučuje se da se pacijentima propiše najmanja količina ropinirola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem koja je neophodna za postizanje potrebne doze, primenom najveće dostupne jačine tableta sa produženim oslobađanjem.

Ukoliko se terapija prekine tokom jednog dana ili duže, potrebno je razmotriti mogućnost ponovnog otpočinjanja terapije uz odgovarajuću titraciju doze (videti gore navedeni tekst).

Ukoliko se lek Requip Modutab, primenjuje kao adjuvantna terapija levodopi, moguće je postepeno smanjivati dozu levodope, u zavisnosti od kliničkog odgovora. U kliničkim ispitivanjima, doza

levodope smanjivana je postepeno za približno 30% od početne doze kod pacijenata koji su istovremeno primenjivali lek Requip Modutab. Kod pacijenata sa uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, koji uzimaju lek Requip Modutab u kombinovanoj terapiji sa levodopom, može se javiti diskinezija pri inicijalnoj titraciji doze leka Requip Modutab. U okviru kliničkih ispitivanja pokazano je da smanjenje doze levodope može dovesti do ublažavanja diskinezije (videti odeljak 4.8).

Kada se prelazi sa terapijskog režima drugim agonistom dopamina na ropinirol, neophodno je pridržavati se uputstva nosioca dozvole za lek u vezi prekida primene leka, pre početka primene ropinirola.

Kao i u slučaju ostalih agonista dopamina, neohodno je postepeno prekidati terapiju ropinirolom, smanjenjem dnevne doze tokom perioda od nedelju dana (videti odeljak 4.4).

Prelazak sa terapije lekom Requip (film tablete sa trenutnim oslobađanjem) na terapiju lekom Requip Modutab (tablete sa produženim oslobađanjem)

Pacijenti mogu preći sa terapije lekom Requip (film tablete sa trenutnim oslobađanjem) na terapiju lekom Requip Modutab (tablete sa produženim oslobađanjem) unutar kratkog vremenskog perioda. Doza leka Requip Modutab (tablete sa produženim oslobađanjem) mora biti zasnovana na ukupnoj dnevnoj dozi leka Requip (film tablete sa trenutnim oslobađanjem) koju je pacijent primenjivao. U tabeli navedenoj u daljem tekstu, prikazane su preporučene doze leka Requip Modutab (tablete sa produženim oslobađanjem) za paciente koji prelaze sa terapije lekom Requip (film tablete sa trenutnim oslobađanjem):

Prelazak sa terapije lekom Requip, film tableta (tableta sa trenutnim oslobađanjem) na terapiju lekom Requip Modutab, tableta sa produženim oslobađanjem

Requip, film tableta sa trenutnim oslobađanjem* Ukupna dnevna doza (mg)	**Requip Modutab, tableta sa produženim oslobađanjem Ukupna dnevna doza (mg)**
0,7 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 – 9	8
12	12
15 – 18	16
21	20
24	24

*****U Republici Srbiji nisu registrovani lekovi koji sadrže ropinirol u obliku film tableta sa trenutnim oslobađanjem, uključujući i lek Requip (film tablete sa trenutnim oslobađanjem).

Nakon prelaska na terapiju lekom Requip Modutab, doza leka se može prilagoditi u skladu sa terapijskim odgovorom (videti odeljke “Inicijalna titracija doze” i “Terapijski režim”).

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka Requip Modutab kod dece uzrasta ispod 18 godina, usled nedostatka podataka o efikasnosti i bezbednosti primene leka.

Starije osobe

Klirens ropinirola je smanjen za približno 15% kod pacijenata starosti od 65 ili više godina. Iako se ne zahteva prilagođavanje doze, potrebno je individualno odrediti dozu ropinirola uz pažljivo praćenje podnošljivosti do postizanja optimalnog kliničkog odgovora. Kod pacijenata starosti 75 i više godina, može se razmotriti sporija titracija doze na početku terapije.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 50 mL/min) nije uočeno smanjenje klirensa ropinirola, što ukazuje da u ovoj populaciji nije neophodno prilagođavanje doze.

U okviru ispitivanja primene ropinirola kod pacijenata u krajnjem stadijumu bubrežne insuficijencije (pacijenti na hemodijalizi), pokazano je da se, kod navedene grupe pacijenata zahteva sledeće prilagođavanje doze: preporučena inicijalna doza leka Requip Modutab je 2 mg jednom dnevno. Prilikom daljeg povećanja doze, treba uzeti u obzir podnošljivost i efikasnost. Preporučena maksimalna doza leka Requip Modutab je 18 mg/dan kod pacijenata koji su na redovnoj hemodijalizi. Dodatne doze nakon hemodijalize nisu potrebne (videti odeljak 5.2).

Primena ropinirola kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) koji nisu na redovnoj hemodijalizi, nije ispitivana.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) bez redovne hemodijalize.
- Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pospanost i epizode iznenadnog padanja u san
Primena ropinirola se povezuje sa pospanošću i epizodama iznenadnog padanja u san, posebno kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti. Zabeleženo je iznenadno padanje u san tokom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svesti o tome ili bilo kakvih znakova upozorenja (videti odeljak 4.8). Pacijenti moraju biti obavešteni o navedenim pojavama i savetovati im da tokom terapije ropinirolom budu oprezni prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Pacijenti koji osete pospanost i/ili im se dogodila epizoda iznenadnog padanja u san, ne smeju upravljati vozilima niti rukovati mašinama. Može se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Psihijatrijski ili psihotični poremećaji
Pacijente sa težim psihijatrijskim ili psihotičnim poremećajima, ili sa postojanjem ovih poremećaja u anamnezi, ne treba lečiti agonistima dopamina osim ukoliko potencijalna korist prevazilazi rizike primene leka.

Poremećaj kontrole impulsa
Potrebno je redovno pratiti stanje pacijenata radi uočavanja razvoja poremećaja kontrole impulsa. Pacijente kao i one koji se staraju o njima trebalo bi upozoriti da se kod pacijenata koji su na terapiji agonistima dopamina, uključujući lek Requip Modutab u ponašanju mogu javiti simptomi poremećaja kontrole impulsa uključujući patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, epizode nekontrolisanog trošenja novca ili kupovine, impulsivno unošenje hrane (povećan unos hrane u kratkom vremenskom periodu ili nekontrolisano unošenje hrane (unos veće količine hrane od količine potrebne da se zadovolji glad). Ukoliko dođe do pojave navedenih simptoma, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeno ukidanje terapije.

Manija
Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog mogućeg razvoja manije. Pacijente i njihove staratelje treba upozoriti da se kod pacijenata na terapiji lekom Requip Modutab simptomi manije mogu javiti uz simptome poremećaja kontrole impulsa ili bez njih. Ukoliko dođe do pojave takvih simptoma, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeno ukidanje terapije.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)
Simptomi koji ukazuju na neuroleptički maligni sindrom su prijavljeni prilikom naglog ukidanja dopaminske terapije. Zbog toga se preporučuje postepeno ukidanje terapije (videti odeljak 4.2).

Brzi prolazak leka kroz gastrointestinalni trakt
Tablete leka Requip Modutab su formulisane tako da postepeno oslobađaju aktivnu supstancu tokom 24 sata. Ukoliko dođe do brzog prolaska leka kroz gastrointestinalni trakt, postoji rizik od nepotpunog oslobađanja aktivne supstance i prolaska ostataka leka u stolicu.

Hipotenzija
Zbog rizika od hipotenzije preporučuje se praćenje krvnog pritiska, naročito na početku terapije kod pacijenata sa ozbiljnim kardiovaskularnim oboljenjima (posebno u slučaju koronarne insuficijencije).

Sindrom obustave agonista dopamina
Sindrom obustave agonista dopamina (engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS) je prijavljen kod primene agonista dopamina, uključujući ropinirol (videti odeljak 4.8.). Prilikom obustavljanja terapije kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, dozu ropinirola treba postepeno smanjivati (videti odeljak 4.2.). Ograničen broj podataka pokazuje da pacijenti, koji imaju poremećaj kontrole impulsa i oni koji uzimaju velike dnevne doze i/ili velike kumulativne doze agonista dopamina, imaju veći rizik od razvoja sindroma obustave agonista dopamina. Simptomi obustave mogu da uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, preznojavanje i bol, a ne odgovaraju na terapiju levodopom. Pre nego što se počne sa postepenim smanjivanjem doze i obustavom ropinirola, trebalo bi informisati pacijente o potencijalnim simptomima obustave. Pacijenti treba da budu pažljivo praćeni tokom postepenog smanjivanja doze i prekida terapije. U slučaju pojave ozbiljnih i/ili upornih simptoma obustave, može se razmotriti privremena ponovna primena ropinirola u najmanjoj efektivnoj dozi.

Halucinacije
Halucinacije su poznato neželjeno dejstvo koje se javlja prilikom primene agonista dopamina ili levodope. Pacijente je potrebno obavestiti o mogućoj pojavi halucinacija.

Pomoćne supstance

Laktoza
Lek Requip Modutab, tableta sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu, monohidrat.
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Ricinusovo ulje
Lek Requip Modutab, tableta sa produženim oslobađanjem sadrži ricinusovo ulje.
Ricinusovo ulje može izazvati stomačne probleme i dijareju.

Boja Sunset yellow
Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Lek Requip Modutab, 4 mg, tableta sa produženim oslobađanjem sadrži azo boju „*Sunset yellow FCF Aluminium Lake* (E110)", koja može da izazove alergijske reakcije.

Natrijum
Lek Requip Modutab (2 mg, 4 mg i 8 mg), tableta sa produženim oslobađanjem sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne postoje farmakokinetičke interakcije između ropinirola i levodope ili domperidona koje bi dovele do neophodnog prilagođavanja doze ovih lekova.

Neuroleptici i drugi aktivni antagonisti dopamina koji deluju na centralni nervni sistem, kao što su sulpirid ili metoklopramid, mogu da umanje efektivnost ropinirola, pa stoga treba izbegavati istovremenu upotrebu navedenih lekova.

Kod pacijenata lečenih velikim dozama estrogena zapažene su povećane koncentracije ropinirola u plazmi. Kod pacijenata koji već primaju hormonsku supstitucionu terapiju (HST), ropinirol se u terapiju uvodi na uobičajen način. Međutim, ukoliko se prekine primena HST ili se HST uvede tokom terapije ropinirolom, može biti neophodno prilagođavanje doze ropinirola, u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta.

Ropinirol se uglavnom metaboliše pomoću izoenzima CYP1A2 citohroma P450. Ispitivanje farmakokinetike (uz primenu ropinirola u obliku film tablete (sa trenutnim oslobađanjem) u dozi od 2 mg, tri puta dnevno) sprovedeno kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti pokazalo je da ciprofloksacin povećava C_{max} za 60%, a PIK ropinirola za 84%, sa potencijalnim rizikom od pojave neželjenih događaja. Zbog toga je kod pacijenata koji već uzimaju ropinirol potrebno prilagoditi dozu ropinirola ukoliko se u terapiju uvode ili se prekida terapija lekovima koji inhibiraju CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ili fluvoksamin.

Ispitivanje farmakokinetičkih interakcija kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti između ropinirola (sa ropinirolom u obliku film tableta (sa trenutnim oslobađanjem) u dozi od 2 mg, tri puta dnevno) i teofilina, koji je supstrat CYP1A2, nije pokazalo promenu farmakokinetike ni jednog od navedena dva leka.

Poznato je da pušenje indukuje metabolizam CYP1A2, stoga može biti potrebno prilagođavanje doze ukoliko pacijent prestane ili počne da puši tokom terapije ropinirolom.

Zabeleženi su slučajevi izmenjene vrednosti INR kod pacijenata koji u terapiji primaju kombinaciju antagonista vitamina K i ropinirola. Neophodno je intenzivno praćenje kliničkih i bioloških parametara (INR).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća
Nisu dostupni odgovarajući podaci o primeni ropinirola kod trudnica. U toku trudnoće može doći do postepenog povećanja koncentracije ropinirola (videti odeljak 5.2).

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost leka (videti odeljak 5.3). S obzirom da nije poznat potencijalni rizik kod ljudi, ne preporučuje se primena ropinirola tokom trudnoće, osim ukoliko potencijalna korist za pacijenta prevazilazi potencijalni rizik po fetus.

Dojenje
Pokazano je da materije srodne ropinirolu prolaze placentalnu barijeru i ulaze u mleko pacova u toku laktacije. Nije poznato da li se ropinirol i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Rizik po odojčad ne može biti isključen.
Ne preporučuje se primena ropinirola kod majki koje doje, jer on može inhibirati izlučivanje mleka.

Plodnost
Nema podataka o uticaju ropinirola na plodnost kod ljudi. Ispitivanjem plodnosti kod ženki pacova uočen je uticaj na implantaciju, dok nije bilo efekta na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama

Pacijenti kod kojih se tokom terapije ropinirolom javljaju halucinacije, pospanost i epizode iznenadnog padanja u san, treba upozoriti da ne smeju upravljati vozilima ili rukovati mašinama i aktivnostima kod kojih je potrebna dodatna koncentracija, jer mogu dovesti u opasnost i sebe i druge od ozbiljnih povređivanja pa čak i smrti, i to sve dok se navedeni neželjeni efekti ne povuku (videti odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva leka navedena su u daljem tekstu prema klasi sistema organa i učestalosti javljanja. Neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja primene ropinirola kao monoterapije ili kao dodatna terapija levodopi su dodatno obeležena.

Učestalost javljanja neželjenih dejstava definisana je kao: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100 do <1/10), povremena (≥1/1000 do <1/100), retka (≥1/10000 do <1/1000), veoma retka (<1/10000), nepoznata (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti simptoma.

Neželjena dejstva leka navedena u daljem tekstu prijavljena su ili tokom kliničkih ispitivanja terapije Parkinsonove bolesti primenom leka Requip Modutab, tableta sa produženim oslobađanjem ili primenom film tableta sa trenutnim oslobađanjem u dozi do 24 mg/dnevno ili tokom postmarketinškog praćenja.

	Kao monoterapija	Kao dodatna terapija
Poremećaji imunskog sistema		
Nepoznato	Reakcije preosetljivosti (uključujući urtikariju, angioedem, osip, pruritus)	
Psihijatrijski poremećaji		
Često	Halucinacije	
		Stanje konfuzije
Povremeno	Psihotične reakcije (izuzev halucinacija), uključujući delirijum, deluzije, paranoju	
Nepoznato	Poremećaji kontrole impulsa: patološko kockanje, povišen libido, hiperseksualnost, epizode nekontrolisanog trošenja novca ili kupovine, impulsivno unošenje hrane (povećan unos hrane u kratkom vremenskom periodu) ili nekontrolisano unošenje hrane (unos veće količine hrane od količine potrebne da zadovolji glad) se mogu javiti kod pacijenata koji su na terapiji agonistima dopamina, uključujući i terapiju lekom Requip Modutab (videti odeljak 4.4.)	
	Manija (videti odeljak 4.4)	
	Agresivno ponašanje*	
	Sindrom disregulacije dopamina	
Poremećaji nervnog sistema		
Veoma često	Somnolencija	Somnolencija**

	Sinkopa	Diskinezija***
Često	Vrtoglavica (uključujući vertigo), iznenadno padanje u san	
Povremeno	Preterana pospanost tokom dana	
Vaskularni poremećaji		
Često		Posturalna hipotenzija, hipotenzija
Povremeno	Posturalna hipotenzija, hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Povremeno	Štucanje	
Gastrointestinalni poremećaji		
Veoma često	Mučnina	Mučnina****
Često	Konstipacija, gorušica	
	Povraćanje, abdominalni bol	
Hepatobilijarni poremećaji		
Nepoznato	Hepatičke reakcije, uglavnom povišene vrednosti enzima jetre	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		
Nepoznato	Spontana erekcija penisa	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Često	Periferni edemi	
	Edemi nogu	
Nepoznato	Sindrom obustave agonista dopamine (uključuje pojavu apatije, anksioznosti, depresije, umora, preznojavanja i bola) *****	

* Agresivno ponašanje je bilo udruženo sa psihotičnim reakcijama, kao i sa simptomima kompulsivnog ponašanja.
** Somnolencija je bila prijavljena veoma često u okviru kliničkih ispitivanja primene dodatne terapije uz primenu film tableta sa trenutnim oslobađanjem, a često u okviru kliničkih ispitivanja primene dodatne terapije uz primenu tableta sa produženim oslobađanjem.
*** Kod pacijenata sa uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, može se javiti diskinezija pri inicijalnoj titraciji doze ropinirola. U okviru kliničkih ispitivanja pokazano je da smanjenje doze levodope može dovesti do ublažavanja diskinezije (videti odeljak 4.2.).
**** Mučnina je bila prijavljena veoma često u okviru kliničkih ispitivanja primene dodatne terapije uz primenu film tableta sa trenutnim oslobađanjem, a često u okviru kliničkih ispitivanja primene dodatne terapije uz primenu tableta sa produženim oslobađanjem.
***** Prilikom smanjenja doze ili obustave primene agonista dopamina, uključujući i ropinirol, mogu se javiti ne-motorna neželjena dejstva (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja ropinirolom su povezani sa njegovom dopaminergičkom aktivnošću. Simptomi predoziranja se mogu ublažiti odgovarajućom terapijom antagonistima dopamina, kao što su neuroleptici ili metoklopramid.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiparkinsonici, agonisti dopamina

ATC šifra: N04BC04

Mehanizam dejstva
Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina koji stimuliše strijatalne dopaminske receptore.

Ropinirol ublažava deficit dopamina, koji je karakterističan za Parkinsonovu bolest, stimulacijom strijatalnih dopaminskih receptora.

Ropinirol inhibira sekreciju prolaktina dejstvom na hipotalamus i hipofizu.

Klinička efikasnost
U okviru, dvostruko slepog, unakrsnog ispitivanja tokom tri vremenska perioda, u trajanju od 36 nedelja, pri primeni leka kao monoterapije kod 161 pacijenta u ranom stadijumu Parkinsonove bolesti, pokazano je da lek Requip Modutab (tableta sa produženim oslobađanjem) nema inferiorno dejstvo u odnosu na lek Requip (film tableta sa trenutnim oslobađanjem) u odnosu na primarni parametar praćenja, terapijsku razliku definisanu kao promenu u odnosu na početnu vrednost motornog skora UPDRS-a (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (definisana razlika ne sme da bude veća od tri poena kako bi se prihvatio zaključak da jedan lek nije inferioran u odnosu na drugi). Prilagođena srednja vrednost razlike između leka Requip Modutab i leka Requip na kraju studije iznosila je -0,7 poena (interval pouzdanosti od 95% CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Nakon brzog prelaska na podjednaku dozu leka u obliku alternativne formulacije tableta, nije uočena razlika u profilu neželjenih dejstava i kod manje od 3% pacijenata bilo je neophodno prilagođavanje doze (sva prilagođavanja doze sastojala su se u povećanju doze do sledeće jačine leka). Ni kod jednog pacijenta nije bilo neophodno smanjenje doze.

U okviru dvostruko slepog, placebo kontrolisanog ispitivanja sa paralelnim grupama u trajanju od 24 nedelje, pri primeni leka Requip Modutab, kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću kod kojih nije postignuta optimalna kontrola bolesti primenom levodope, pokazana je klinički relevantna i statistički značajna superiornost leka u odnosu na placebo u pogledu primarnog parametra praćenja, promene u odnosu na početnu vrednost „*off*" vremena u budnosti (prilagođena prosečna terapijska razlika -1,7 sati (95% CI: [-2,34; -1,09]), p<0,0001). U prilog navedenom, pokazani su parametri sekundarne efikasnosti promene u odnosu na početnu vrednost "*on*" vremena u ukupnom vremenu budnosti (+1,7 sati (95% CI: [1,06; 2,33]), p<0,0001) i ukupnom vremenu budnosti „*on*" bez onesposobljavajućih diskinezija (+1,5 sati (95% CI: [0,85; 2,13]), p<0,0001).
Značajno je da u odnosu na početnu vrednost nije bilo povećanja vrednosti "*on*" vremena sa onesposobljavajućim diskinezijama, na osnovu podataka iz dnevnog protokola ili na osnovu podataka UPDRS skale.

Istraživanje uticaja ropinirola na repolarizaciju srca
Detaljno ispitivanje QT intervala sprovedeno kod zdravih dobrovoljaca muškog i ženskog pola kod kojih je primenjena doza od 0,5, 1, 2 i 4 mg ropinirola u obliku film tablete sa trenutnim oslobađanjem, jednom dnevno, pokazalo je da je pri primeni doze leka od 1 mg zabeleženo maksimalno produženje intervala od 3,46 milisekundi (tačkasta ocena) u odnosu na placebo. Gornja granica asimetričnog 95% intervala pouzdanosti za najveću srednju vrednost uticaja bila je manja od 7,5 milisekundi. Nije procenjivan uticaj primene većih doza ropinirola.
Dostupni klinički podaci na osnovu detaljnog ispitivanja QT intervala ne ukazuju na rizik od produženja QT intervala pri primeni ropinirola u dozama do 4 mg dnevno. Ne može se isključiti rizik od produženja QT intervala, s obzirom da nije sprovedeno detaljno ispitivanje QT intervala pri primeni doza do 24 mg dnevno.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Bioraspoloživost ropinirola iznosi približno 50% (36–57%). Nakon oralne primene ropinirola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dolazi do postepenog povećanja koncentracije u plazmi, sa prosečnim vremenom do postizanja C_{max} uglavnom između 6 i 10 sati.
U stanju dinamičke ravnoteže, kod 25 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su jednom dnevno uzimali 12 mg ropinirola u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, uzimanje obroka sa velikim sadržajem masti je povećao sistemsku izloženost ropinirolu, što je pokazano prosečnim povećanjem od 20% vrednosti PIK-a i prosečnim povećanjem vrednosti C_{max} od 44%. T_{max} je bilo odloženo za 3 sata. Ipak, malo je verovatno da su navedene izmene klinički značajne (npr, da dovode do povećanja incidence pojave neželjenih dejstava).
Pri primeni jednakih dnevnih doza, sistemska izloženost ropinirolu je uporediva sa ropinirolom primenjenim u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i ropinirolom u obliku film tableta sa trenutnim oslobađanjem.

Distribucija
Vezivanje ropinirola za proteine plazme je malo (10–40%). U skladu sa izraženom lipofilnošću ropinirola, ropinirol pokazuje veliki volumen distribucije (približno 7 L/kg).

Biotransformacija
Ropinirol se prvenstveno eliminiše pomoću metabolizma CYP1A2 i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem urina. Ispitivanjem dopaminergičke funkcije na životinjskim modelima, utvrđeno je da je glavni metabolit najmanje 100 puta slabiji od ropinirola.

Eliminacija
Ropinirol se iz sistemske cirkulacije eliminiše sa prosečnim poluvremenom eliminacije od oko 6 sati.
Povećanje sistemske izloženosti (C_{max} i PIK) ropinirolu je približno proporcionalno za čitav opseg terapijskih doza. Nije uočena promena klirensa ropinirola primenjenog oralnim putem nakon primene pojedinačnih ili ponovljenih doza. Uočena je opsežna inter-individualna varijabilnost farmakokinetičkih parametara. Nakon primene ropinirola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u stanju dinamičke ravnoteže, inter-individualna varijabilnost za C_{max} bila je između 30% i 55%, dok je za PIK iznosila između 40% i 70%.

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu zabeležene promene u farmakokinetici ropinirola kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji imaju blago do umereno oštećenje funkcije bubrega.

Kod pacijenata u krajnjem stadijumu bubrežne insuficijencije koji su na redovnoj hemodijalizi, klirens ropinirola nakon oralne primene je smanjen za približno 30%. Takođe, nakon oralne primene ropinirola, klirens metabolita SKF-104557 smanjen je za približno 80%, dok je klirens metabolita SKF-89124 smanjen za približno 60%. Prema tome, maksimalna preporučena doza ropinirola je 18

mg kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su u krajnjem stadijumu bubrežne insuficijencije (videti odeljak 4.2).

Trudnoća
Fiziološke promene u periodu trudnoće (uključujući smanjenje aktivnosti CYP1A2 izoenzima) mogu dovesti do postepenog povećanja sistemske izloženosti ropinirolu kod majki (videti takođe odeljak 4.6).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Reproduktivna toksičnost
U ispitivanju plodnosti kod ženki pacova uočen je uticaj na implantaciju, usled smanjenja vrednosti prolaktina izazvanog delovanjem ropinirola. Potrebno je istaći da prolaktin nema glavni uticaj na implantaciju kod ljudi.

Primena ropinirola na gravidnim pacovima u dozama toksičnim za majku, dovela je do smanjenja telesne mase fetusa pri dozi od 60 mg/kg/dnevno (srednja vrednost PIK kod pacova približno je dvostruko veća od vrednosti PIK pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi (engl. *Maximum Recommended Human Dose* (MRHD)), veće učestalosti fetalne smrti pri dozi od 90 mg/kg/dnevno (približno 3 puta najveće vrednosti PIK pri MRHD) i malformacija prstiju pri dozi od 150 mg/kg/dnevno (približno 5 puta najveće vrednosti PIK pri MRHD). Nije bilo teratogenih dejstava kod pacova pri dozi od 120 mg/kg/dnevno (približno 4 puta najveće vrednosti PIK pri MRHD), kao ni indicija da će lek imati uticaja na organogenezu kod kunića, pri primeni doza ropinirola od 20 mg/kg (9.5 puta veća vrednost od srednje vrednosti C_{max} kod ljudi pri MRHD). Međutim, primena doza ropinirola od 10 mg/kg (4.8 puta veća vrednost od srednje vrednosti C_{max} kod ljudi pri MRHD) kod kunića u kombinaciji sa oralnom primenom L-DOPA dovela je do povećane učestalosti i teških malformacija prstiju u odnosu kada se primeni samo L-DOPA.

Toksikologija
Toksikološki profil je uglavnom određen farmakološkim dejstvom ropinirola: promene ponašanja, hipoprolaktinemija, smanjenje krvnog pritiska i srčane frekvence, ptoza i salivacija. U jednom dugoročnom istraživanju, pri primeni maksimalnih doza (50mg/kg/dnevno) uočena je degeneracija retine isključivo kod albino pacova, koja je verovatno posledica veće izloženosti retine svetlosti.

Genotoksičnost
Nije uočena genotoksičnost u uobičajenom nizu *in vitro* i *in vivo* testova koji se najčešće upotrebljavaju.

Karcinogenost
Na osnovu dvogodišnjih istraživanja sprovedenih na miševima i pacovima pri primeni doza do 50mg/kg/dnevno, nema dokaza o kancerogenom dejstvu leka na miševe. Hiperplazija *Leydig*-ovih ćelija i adenom testisa bile su jedine lezije nastale kao posledica primene ropinirola kod pacova, usled hipoprolaktinemijskog dejstva ropinirola. Smatra se da su navedene lezije fenomen specifičan za vrstu i ne predstavljaju opasnost u kliničkoj primeni ropinirola.

Farmakološka bezbednost
Istraživanja *in vitro* pokazala su da ropinirol blokira hERG kalijumove kanale. Srednja inhibitorna koncentracija (IC_{50}) je petostruko veća od očekivane maksimalne koncentracije u plazmi pacijenata lečenih najvećom preporučenom dozom (24 mg/dan), videti odeljak 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Hipromeloza;

Ricinusovo ulje, hidrogenizovano;
Karmeloza-natrijum;
Povidon;
Maltodekstrin;
Magnezijum-stearat;
Laktoza, monohidrat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Manitol (E421);
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Glicerol-dibehenat.

Film obloga tablete:
Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry Pink OY-S-24900, sastava:
Hipromeloza;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 400;
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry Tan OY 27207, sastava:
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 400;
Sunset yellow FCF Aluminium Lake FD & C Yellow 6 (E110);
Indigo Carmine Aluminium Lake FD & C Blue No 2 (E132).

Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Opadry Red 03B25227, sastava:
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 400;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 2 godine.
Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 3 godine.
Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 ºC u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je beli, neprozirni PVC/PCTFE/Al blister ili beli, neprozirni blister PVC/PE/PVdC/Al/papir sa zaštitom za decu, sa 14 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 28 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorušćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD
Bore Stankovića 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003193014 2024
Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003193147 2024
Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003193225 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:
Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 17.11.2009.
Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 17.11.2009.
Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 17.11.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:
Requip Modutab, 2 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 03.11.2025.
Requip Modutab, 4 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 03.11.2025.
Requip Modutab, 8 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 03.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.