

1. A GYÓGYSZER NEVE

Requip-Modutab 2 mg retard filmtabletta

Requip-Modutab 4 mg retard filmtabletta

Requip-Modutab 8 mg retard filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Requip-Modutab 2 mg retard filmtabletta:

2 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) retard filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 44,0 mg laktóz.

Requip-Modutab 4 mg retard filmtabletta:

4 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) retard filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok: 41,8 mg laktóz, 0,22 mg Sunset yellow FCF (E110).

Requip-Modutab 8 mg retard filmtabletta:

8 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) retard filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 37,5 mg laktóz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard filmtabletta.

Requip-Modutab 2 mg-os retard filmtabletta:

Rózsaszín, mindkét oldalán domború felületű, hosszúkás, filmbevonatú tablettá egyik oldalán mélynyomású „GS”, másik oldalán „3V2” jelzéssel.

Requip-Modutab 4 mg-os retard filmtabletta:

Világosbarna, mindkét oldalán domború felületű, hosszúkás, filmbevonatú tablettá egyik oldalán mélynyomású „GS” másik oldalán „WXG” jelzéssel.

Requip-Modutab 8 mg-os retard filmtabletta:

Piros, mindkét oldalán domború felületű, hosszúkás, filmbevonatú tablettá egyik oldalán mélynyomású „GS” másik oldalán „5CC”jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Parkinson-kór kezelése az alábbiak szerint:

- Kezdeti kezelés monoterápiában, a levodopa terápia megkezdésének késleltetése érdekében.
- Levodopával kombinációban a betegség folyamán, amikor a levodopa hatása csökken vagy nem egyenletes, és a terápiás hatás ingadozása következik be („end-of-dose” vagy „on-off” fluktuációk).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra.

Felnőttek

Egyénre szabott dózisbeállítás javasolt a hatás és a tolerálhatóság figyelembevételével. A Requip-Modutab retard filmtablettát naponta egyszer kell szedni, mindig azonos időpontban. A tablettát bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül (lásd 5.2 pont).

A Requip-Modutab retard filmtablettát egészben kell lenyelni. A retard filmtabletta nem rágható, törhető vagy osztható!

Kezdeti dózisbeállítás

A tablettát javasolt kezdő dózisa 2 mg naponta egyszer, az első héten. A dózis a második héttől napi egyszeri 4 mg-ra emelhető. Terápiás válasza a napi egyszeri 4 mg adagnál lehet számítani.

Azoknál a betegeknél, akik a kezelést napi 2 mg ropinirol adaggal kezdik, és nem tolerálható mellékhatásokat tapasztalnak, előnyösebb lehet, ha a (gyors hatóanyag-leadású) ropinirol filmtablettát kapják alacsonyabb napi adagban, három egyenlő részre osztva.

Kezelési rend

A betegeket azzal a legalacsonyabb ropinirol retard filmtabletta dózissal kell kezelni, mellyel tüneti kontroll érhető el.

Amennyiben a ropinirol retard filmtabletta napi egyszeri 4 mg-os adagjával a tüneti kontroll nem érhető el illetve nem tartható fenn, a ropinirol retard filmtabletta napi adagja hetenként vagy hosszabb időközönként naponta egyszer 2 mg-mal emelhető napi egyszeri 8 mg-ig.

Ha még a ropinirol retard filmtabletta napi egyszeri 8 mg-os adagjával sem érhető el vagy tartható fenn kielégítő tüneti kontroll, a napi adag kéthetenként vagy hosszabb időközönként 2-4 mg-mal emelhető. A ropinirol retard filmtabletta legnagyobb napi adagja 24 mg.

Ajánlatos, hogy a betegek a kívánt adag eléréséhez szükséges minimális számú ropinirol retard filmtablettát kapják, az elérhető legnagyobb hatásösségű retard filmtabletták rendelésével.

Ha a kezelést egy vagy több napra megszakítják, mérlegelendő a kezelés dózistitrálással történő újraindítása (lásd fent).

Ha a Requip-Modutab retard filmtablettát levodopa mellett adjuvánsként alkalmazzák, a levodopa adagja fokozatosan csökkenthető, a klinikai választól függően. A klinikai vizsgálatok során az egyidejűleg Requip-Modutab retard filmtablettával kezelt betegeknél a levodopa adagját fokozatosan, kb. 30%-kal csökkentették. Azoknál az előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél, akik levodopával kombinációban kapják a Requip-Modutab retard filmtablettát, a Requip-Modutab retard filmtabletta kezdeti dózisbeállítása alatt dyskinesia fordulhat elő. Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a levodopa adagjának csökkentése enyhítheti a dyskinesziát (lásd 4.8 pont).

Egyéb dopamin agonistáról ropinirolra történő átállítás esetén a ropinirol-terápia megkezdése előtt az előző gyógyszer szedésének leállítása során annak alkalmazási előírása szerint kell eljárni.

Hasonlóan egyéb dopamin agonistákhoz, a ropinirol-kezelést csak fokozatosan szabad abbahagyni, a napi adagok egy héten át történő csökkentésével (lásd 4.4 pont).

Áttérés a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtablettáról Requip-Modutab retard filmtablettára

A beteg egyik napról a másikra átállítható a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtablettáról Requip-Modutab retard filmtablettára. A Requip-Modutab retard filmtabletta adagolásakor a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtabletta addig alkalmazott teljes napi adagját kell figyelembe venni. Az alábbi táblázat mutatja a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtablettáról átállított betegek számára javasolt Requip-Modutab retard filmtabletta adagokat:

Áttérés a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtablettáról Requip-Modutab retard filmtablettára

Requip filmtabletta (gyors hatóanyagleadású) Teljes napi adag (mg)	Requip-Modutab retard filmtabletta Teljes napi adag (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

Miután a beteget átállították Requip-Modutab retard filmtablettára, az adagolást a terápiás válasz szerint kell alakítani (lásd feljebb „Kezdeti dózisbeállítás” és „Kezelési rend”).

Gyermekek és serdülők

A Requip-Modutab retard filmtabletta alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt, a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Időskor

65 éves, illetve ennél magasabb életkor felett a ropinirol clearance-e kb. 15%-kal csökken. Habár dózismódosításra nincs szükség, a dózist a tolerálhatóság alapos megfigyelése mellett egyénre szabottan kell beállítani, az optimális terápiás válasz eléréséig. 75 év feletti betegeknél mérlegelni kell a kezelés kezdetén a dózis lassabb beállítását.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő betegeknél a ropinirol clearance-e nem változott, ezért ilyen esetben nincs szükség az adagolás módosítására.

Egy végstádiumú (hemodializált) vesebetegek körében végzett vizsgálat a ropinirol alkalmazásáról azt mutatta, hogy e betegeknél az alábbi dózismódosítás szükséges: a kezdő adag naponta egyszer 2 mg Requip-Modutab. A további dózisznövelést a tolerálhatóság és a hatásosság alapján kell elvégezni. A Requip-Modutab ajánlott legnagyobb napi adagja rendszeres hemodialízis-kezelésben részesülő betegeknél napi 18 mg. A hemodialízist követően nincs szükség kiegészítő adagra (lásd 5.2 pont).

A ropinirol alkalmazását nem tanulmányozták rendszeres hemodialízist nem igénylő súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Rendszeres hemodialízist nem igénylő súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Májkárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A ropinirol-kezelés kapcsán, különösen Parkinson-kórban szenvedőknél, előfordult aluszékonyság és hirtelen elalvási epizódok. Nappali tevékenység közbeni, némely esetben észrevétlenül és figyelmeztető jelek nélkül jelentkező hirtelen elalvást jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell erről, és figyelmüket fel kell hívni arra, hogy a ropinirol-kezelés alatt fokozott

óvatossággal vezessenek gépjárművet vagy működtessenek gépeket. Azok a betegek, akiknél már előfordult aluszékonyság és/vagy hirtelen elalvás, nem vezethetnek gépjárművet és nem működtethetnek gépeket. Mérlegelhető a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása.

Súlyos pszichiátriai vagy pszichotikus betegek, vagy akik kórelőzményében ilyen betegség előfordult, nem kezelhetők dopamin-agonistával, kivéve ha a kezelés várható előnyei ellensúlyozzák annak kockázatát.

Impulzuskontroll-zavarok

A betegeket rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal, köztük a Requip filmtablettával kezelt betegeknél az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésbeli tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és a kényszeres evést. Amennyiben ezen tünetek valamelyike kialakul, meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés fokozatos abbahagyását.

Neuroleptikus malignus szindróma

Neuroleptikus malignus szindrómára utaló tüneteket jelentettek a dopaminerg-terápia hirtelen abbahagyása esetén. Ezért ajánlott a kezelés fokozatos leállítása (lásd 4.2 pont).

A Requip-Modutab retard filmtablettákat úgy fejlesztették ki, hogy a hatóanyag 24 órán át folyamatosan szabaduljon fel belőle. Ha gyors gastrointestinalis tranzit lép fel, fennáll annak a kockázata, hogy a hatóanyag nem szabadul fel teljesen, és a gyógyszer maradéka távozik a széklettel.

A hypotonia veszélye miatt a súlyos cardiovascularis betegségben (különösen coronaria elégtelenségben) szenvedő betegeknél ajánlatos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése, különösen a kezelés kezdetén.

Dopamin-agonista megvonási szindróma

Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a terápia abbahagyása esetén a ropinirol dózisének fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.2 pont). Nem-motorikus mellékhatások jelentkezhetnek dopamin-agonisták fokozatos megvonása vagy abbahagyása esetén, beleértve a ropinirolt is. A tünetek közé tartozik az apátia, szorongás, depresszió, fáradtságérzés, izzadás és fájdalom, amely súlyos is lehet. A betegeket erről tájékoztatni kell a dopamin-agonista megvonása előtt, és rendszeresen monitorozni kell utána is. Perzisztáló tünetek esetén esetleg szükség lehet a ropinirol dózisének átmeneti növelésére (lásd 4.8 pont).

Hallucinációk

A hallucinációk a dopamin-agonista és levodopa kezelések ismert mellékhatása. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy hallucinációk jelentkezhetnek.

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Requip-Modutab 4 mg retard filmtabletták Sunset-yellow FCF (E110) színezőanyagot tartalmaznak, amely allergiás reakciót válthat ki.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A ropinirol és a levodopa vagy a domperidon között nincs olyan farmakokinetikai interakció, amely miatt ezeknél a gyógyszereknél dózismódosításra lenne szükség.

Neuroleptikumok és egyéb központi idegrendszerre ható dopamin-antagonisták, mint pl. a szulpirid vagy a metoklopramid, csökkenthetik a ropinirol hatékonyságát, ezért ropinirollal való egyidejű alkalmazásuk kerülendő.

A ropinirol plazmakoncentrációjának növekedését észlelték nagy dózisú ösztrogénnel kezelt betegeknél. Hormonpótló terápiában (HRT: hormone replacement therapy) már részesező betegek ropinirol-kezelését a szokásos módon lehet megkezdeni. Ha azonban a ropinirol terápia alatt kezdik meg vagy függesztik fel a hormonpótló kezelést, a ropinirol dózisának módosítása válhat szükségessé, a klinikai válasznak megfelelően.

A ropinirol elsősorban a citokróm P450 CYP1A2 izoenzimen metabolizálódik. Egy farmakokinetikai vizsgálatban ([gyors hatóanyagleadású] ropinirol filmtablettát alkalmazva napi 3-szor 2 mg adagban) Parkinson-kóros betegeknél a ciprofloxacinnal a ropinirol C_{max} - és AUC-értékét 60%-kal, ill. 84%-kal emelte meg, ami a mellékhatások potenciális kockázatával jár. Ezért a ropinirollal már kezelt betegeknél a ropinirol dózisát újra be kell állítani, ha ismert CYP1A2 gátló gyógyszerek (pl. ciprofloxacinnal, enoxacinnal, vagy fluvoxaminnal) egyidejű adását kezdeményezik vagy leállítják.

Parkinson-kóros betegeknél végeztek a ropinirol ([gyors hatóanyagleadású] ropinirol filmtabletta napi 3-szor 2 mg adagban) és a teofillin (a CYP1A2 ismert szubsztátja) között egy farmakokinetikai interakciós vizsgálatot, és nem találtak változást sem a ropinirol, sem a teofillin farmakokinetikájában.

A dohányzás ismert CYP1A2 metabolizmust, ezért ha a beteg a ropinirol-terápia alatt hagyja abba vagy kezdi el a dohányzást, szükség lehet a dózis módosítására.

Az egyidejűleg K-vitamin antagonistákat és ropinirolt kapó betegeknél ingadozó INR értékeket jelentettek. Fokozott klinikai és biológiai megfigyelés (INR) szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs elegendő adat a ropinirol terhes nőknél történő alkalmazásáról. A ropinirol-koncentrációi fokozatosan növekedhetnek a terhesség időtartama alatt (lásd 5.2 pont).

Az állatokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Mivel emberben a potenciális veszély nem ismert, a ropinirolt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

Szoptatás

Kimutatták, hogy ropinirolból származó anyagok kerültek át szoptató patkányok tejébe. Nem ismert, hogy a ropinirol és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem zárható ki a szoptatott gyermekekre vonatkozó kockázat. A ropinirol gátolhatja a tejelválasztást, ezért szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a ropinirol humán termékenységre gyakorolt hatásáról. A nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatok során a beágyazódásra gyakorolt hatást figyeltek meg, ugyanakkor nem észleltek a hímek termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Azokat a betegeket, akik ropinirolt szednek és hallucinációkat, aluszékonyságot és/vagy hirtelen elalvási epizódot észlelnek, figyelmeztetni kell, hogy mindaddig tartózkodjanak a gépjárművezetéstől vagy egyéb olyan tevékenységtől (pl. gépek kezelésétől), ahol a figyelem csökkenése önmaguk vagy mások sérüléséhez vagy halálos balesetéhez vezethet, amíg ezek a visszatérő epizódok és az aluszékonyság el nem múlnak (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Jelezve van, ha a mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban monoterápia vagy levodopa melletti adjuváns terápia során jelentették.

A gyakoriság osztályozása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

A mellékhatások minden gyakorisági csoportban csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

Nemkívánatos hatások előfordulása Requip-Modutab retard filmtablettával vagy Requip filmtablettával Parkinson-kórban végzett klinikai vizsgálatokban, legfeljebb 24 mg/nap adagok mellett, illetve forgalomba hozatal utáni jelentésekben:

	<u>Monoterápiában</u>	<u>Adjuváns terápiaiban</u>
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nem ismert	Túlérzékenységi reakciók (köztük urticaria, angio-oedema, bőrkivetés, pruritus)	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		
Gyakori	Hallucinációk	Hallucinációk Zavartság
Nem gyakori	Pszichotikus reakciók (hallucinációkon túl), köztük delírium, téveszmék, paranoia	
Nem ismert	A dopamin-agonistákkal, köztük a Requip-Modutab retard filmtablettával kezelt betegeknél kóros játékszenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, kényszeres költekezés vagy vásárlás, falási rohamok és kényszeres evés alakulhat ki (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).	
	Agresszió*	
	Dopamin-diszreguláció szindróma	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	Aluszékonyság	Aluszékonyság**
	Ájulás	Dyskinesia***
Gyakori	Szédülés (beleértve a vertigót is), hirtelen elalvás	
Nem gyakori	Napközben jelentkező nagyfokú aluszékonyság	
<i>Érbetegségek és tünetek</i>		
Gyakori		Posturalis hypotonia, hypotonia
Nem gyakori	Posturalis hypotonia, hypotonia	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Nagyon gyakori	Hányinger	Hányinger****
Gyakori	Székrekedés, gyomorégés	
	Hányás, hasi fájdalom	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		
Nem ismert	Májreakciók, főként megemelkedett májenzim-értékek	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>		
Gyakori	Perifériás oedema	
	Láb oedema	
Nem ismert	Dopamin-agonista megvonási szindróma, beleértve az apátiát, szorongást, depressziót, fáradtságérzést, izzadást és fájdalmakat*****	

- * Az agresszió pszichotikus reakciókkal és kényszeres tünetekkel is társult.
- ** Nagyon gyakran előfordult aluszékonyság a filmtablettával végzett adjuváns terápiás vizsgálatokban, illetve gyakran a retard filmtablettával végzett adjuváns terápiás vizsgálatokban.
- *** Előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél dyskinesiak fordulhatnak elő a ropinirol kezdeti dózisbeállításakor. Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a levodopa adagjának csökkentése enyhítheti a dyskinesiat (lásd 4.2 pont).
- **** Nagyon gyakran előfordult hányinger a filmtablettával végzett adjuváns terápiás vizsgálatokban, illetve gyakran a retard filmtablettával végzett adjuváns terápiás vizsgálatokban.
- ***** Nem-motorikus mellékhatások jelentkezhetnek dopamin-agonisták fokozatos megvonása vagy abbahagyása esetén, beleértve a ropinirolt is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
 Postafiók 450
 H-1372 Budapest
 Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túladagolás

A ropinirol-túladagolás tünetei dopaminerg aktivitásával vannak összefüggésben. A tünetek dopaminerg antagonistákkal, pl. neuroleptikumokkal vagy metoklopramidral végzett megfelelő kezeléssel enyhíthetők.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Dopamin agonisták,
 ATC kód: N04BC04

Hatásmechanizmus

A ropinirol egy nem ergolin-vázis D2/D3 dopamin agonista, amely stimulálja a striatalis dopamin receptorokat.

A ropinirol a striatalis dopamin receptorok stimulálása révén csökkenti a Parkinson-kórra jellemző dopaminhiányt.

A ropinirol a hypothalamusra és a hypophysisre hatva gátolja a prolaktin-elválasztást.

Klinikai hatásosság

Egy 36 hetes, kettős-vak, három szakaszos, keresztetett vizsgálat, melybe a Parkinson-kór korai stádiumában lévő 161 beteget vontak be, azt igazolta, hogy a Requip-Modutab retard filmtabletta monoterápiában nem kevésbé hatásos („non-inferior”), mint a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtabletta a primer végpont tekintetében. A kezelési eredmény különbségének mérésére a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motoros pontértékeinek a kiindulási értéktől való változását használták (ezen a skálán 3 pontos eltérésként volt definiálva a „non-inferiority” határ). A korrigált átlagos különbség a Requip-Modutab retard filmtabletta és a (gyors hatóanyagleadású) Requip filmtabletta között a vizsgálat végpontjánál -0,7 pont volt (95%-os CI: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Az egyik napról a másikra történő átváltás azonos dózisban, alternatív tablettáformára nem okozott eltérést a mellékhatás-profilban, és a betegek kevesebb, mint 3%-ánál kellett az adagoláson változtatni (az összes adagolás-változtatás egy dózis-szintnyi emelést jelentett. Egy betegnél sem kellett adagot csökkenteni).

Egy 24 hetes, kettős-vak, placebo-kontrollos, parallel csoportos vizsgálatban olyan Parkinson-kóros betegeknél, akiknél levodopa-kezelés hatása nem volt optimális, az adjuváns kezelésként alkalmazott Requip-Modutab retard filmtabletta klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns mértékben hatásosabb volt a primer végpontnál, mint a placebo. A változást az ébrenléti „off” időben mérték a kiindulási értékhez képest (korrigált átlagos kezelési különbség -1,7 óra (95%-os CI: [-2,34, -1,09]), $p < 0,0001$). Ezt támasztják alá a másodlagos hatékonysági paramétereknek a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változásai is: a teljes ébrenléti „on” idő (+1,7 óra (95%-os CI: [1,06, 2,33]), $p < 0,0001$), és a „problémát okozó dyskinesiak nélküli” teljes ébrenléti „on” idő (+1,5 óra (95%-os CI: [0,85, 2,13]), $p < 0,0001$). Fontos megjegyeznünk, hogy nem utalt semmi arra, hogy a „problémát okozó dyskinesiakkal járó” teljes ébrenléti „on” idő megnyúlt volna a kiindulási értékhez képest, sem a betegnapló adatai, sem az UPDRS pontjai alapján.

A ropinirol hatásának vizsgálata a szív repolarizációjára

Egy részletes QT vizsgálatban, melyet egészséges önkéntes férfiakon és nőknél végeztek, akik a (gyors hatóanyagleadású) ropinirol filmtablettát 0,5; 1; 2 és 4 mg adagban kapták naponta egyszer, azt tapasztalták, hogy a QT-szakasz maximális megnyúlása 3,46 milliszekundum volt 1 mg dózisonál (pontbecslés), placebóval összehasonlítva. Az egy oldalú 95%-os konfidencia intervallum felső határa a legnagyobb átlagos hatás esetén kevesebb, mint 7,5 milliszekundum volt. A ropinirol hatását magasabb dózisoknál szisztematikusan nem értékelték.

Egy részletes QT vizsgálatból származó adatok nem utalnak a QT-szakasz megnyúlásának kockázatára napi legfeljebb 4 mg ropinirol adása mellett. A QT-szakasz megnyúlásának kockázata nem zárható ki, mivel nem végeztek olyan részletes QT vizsgálatot, amelyben a 24 mg/nap adagot is elérték volna.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ropinirol biohasznosulása kb. 50% (36 - 57%). A ropinirol retard filmtabletta per os adagolása után a plazmakoncentráció lassan emelkedik, a medián C_{max} -ot átlagosan 6 - 10 óra alatt éri el.

Egy dinamikus egyensúlyi állapotban (steady state-ben) végzett vizsgálatban, amelyben 25 Parkinson-kóros beteg kapott naponta egyszer 12 mg ropinirol retard tablettát, a nagy zsírtartalmú táplálék az AUC-t tekintve a ropinirol szisztémás expozícióját átlagban 20%-kal növelte, míg a C_{max} -ban átlagban 44%-os emelkedést figyeltek meg. A t_{max} 3,0 órával később alakult ki. Azonban nem valószínű, hogy ezek a változások klinikailag relevánsak (pl. fokozódna a mellékhatások előfordulási gyakorisága).

A ropinirol szisztémás expozíciója azonos napi adagok esetében hasonló a ropinirol retard filmtablettánál és a (gyors hatóanyagleadású) ropinirol filmtablettánál.

Eloszlás

A gyógyszer kötődése a plazmafehérjékhez nem jelentős (10-40%). Nagy lipofilitásának megfelelően, a ropinirol megoszlási térfogata nagy (kb. 7 l/ttkg).

Biotranszformáció

A ropinirolt főként a CYP1A2 metabolizálja, és a metabolitok főként a vizelettel választódnak ki. Állatkísérletekben a fő metabolitnak legalább 100-szor kisebb a hatása a dopaminerg funkciókra, mint a ropinirolnak.

Elimináció

A ropinirol a szisztémás keringésből átlagosan kb. 6 órás eliminációs felezési idővel távozik. A szisztémás ropinirol expozíció (C_{\max} és AUC) növekedése megközelítően arányos a terápiás dózistartományban. Nem észleltek változást a ropinirol orális clearance-ében egyszeri és ismételt per os adást követően. A farmakokinetikai paraméterek nagy egyénekenkénti változékonyságát figyelték meg.

A ropinirol retard filmtabletta dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolását követően a C_{\max} esetében az egyének közti variabilitás 30% és 55% között volt, az AUC esetében pedig 40 és 70% között.

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő Parkinson-kóros betegeknél nem figyeltek meg változásokat a ropinirol farmakokinetikájában.

Rendszeres hemodialízis kezelésben részesülő végstádiumú vesebetegeknél a ropinirol per os clearance értéke kb. 30%-kal csökken. Az SKF-104557 és az SKF-89124 metabolit per os clearance értéke a megadott sorrendben kb. 80%-kal, illetve 60%-kal csökken. Ezért az ajánlott legnagyobb adag ezen Parkinson-kóros betegeknél napi 18 mg-ra korlátozódik (lásd 4.2 pont).

Terhesség

A terhesség alatt bekövetkező fiziológiai változások (beleértve a csökkent CYP1A2 aktivitást) előreláthatólag fokozatosan a ropinirol anyai szisztémás expozíciójának a növekedéséhez vezetnek (lásd a 4.6 pontot is).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reprodukciós toxicitás

Nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatokban megfigyeltek a beágyazódásra gyakorolt hatást, a ropinirol prolaktin-csökkentő hatása miatt. Megjegyzendő, hogy embereknél a prolaktin nem nélkülözhetetlen a beágyazódáshoz.

Vemhes patkányoknak toxikus dózisokban adva a ropinirolt, a foetus testtömege csökkent 60 mg/ttkg/nap dózisonál (a patkányoknál mért átlagos AUC a javasolt maximális humán adag (MRHD – Maximum Recommended Human Dose) után mért legmagasabb AUC-érték kb. kétszerese), a halvaszületések száma emelkedett 90 mg/ttkg/nap dózisonál (az MRHD után mért legmagasabb AUC kb. 3-szorososa), és malformatiók mutatkoztak az ujjakon 150 mg/ttkg/nap adagnál (az MRHD után mért legmagasabb AUC kb. 5-szöröse). Patkányokon teratogén hatás nem volt kimutatható 120 mg/ttkg/nap dózisonál (az MRHD után mért legmagasabb AUC kb. 4-szerese), továbbá nem mutattak ki a szervfejlődésre gyakorolt hatást a nyulakban önmagában adott 20 mg/ttkg-nál (az MRHD után mért átlagos humán C_{\max} 9,5-szerese). Ugyanakkor, nyulaknak per os L-dopával kombinációban adott 10 mg/ttkg ropinirol (az MRHD után mért átlagos humán C_{\max} 4,8-szerese) gyakoribb és súlyosabb, az ujjakon jelentkező malformatiókhoz vezetett, mint az önmagában adott L-dopa.

Toxicológia

A toxicológiai profilt lényegében a ropinirol farmakológiai hatásai határozzák meg: viselkedési változások, hypoprolactinaemia, vérnyomáscsökkenés, a szívritmus lassulása, ptosis és salivatio. Kizárólag albinó patkányokon, egy hosszú távú vizsgálatban, magas adagok (50 mg/ttkg) mellett észleltek retina degenerációt, amely valószínűleg a fokozott fény expozícióval függött össze.

Genotoxicitás

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok szokásos sorozatában genotoxicitás nem volt megfigyelhető.

Karcinogenitás

Egereken és patkányokon 50 mg/ttkg-ig terjedő adagokkal végzett 2 éves klinikai vizsgálatokban egereken nem mutatkozott karcinogén hatás. A patkányokon a ropinirollal kapcsolatba hozható károsodásként egyedül Leydig sejt hyperplasia és testicularis adenoma fordult elő, amely a ropinirol hypoprolactinaemiás hatásának a következménye. Ezek a laesiók fajspecifikusnak tekinthetők, és nem jelentenek veszélyt a ropinirol klinikai alkalmazása szempontjából.

Biztonságossági farmakológia

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a ropinirol gátolja a hERG-mediált ionáramokat. Az IC₅₀ legalább 5-szörösen meghaladja a legnagyobb ajánlott dózissal (24 mg/nap) kezelt betegeknél várt maximális plazma-koncentrációt (lásd 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Retard tabletta mag:

Hipromellóz 2208, hidrogénezett ricinusolaj, karmellóz-nátrium, povidon (K29-32), maltodextrin, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, mannit (E421), sárga vas-oxid (E172), glicerin-dibehenát.

Filmbevonat:

Requip-Modutab 2 mg-os retard filmtabletta: „Opadry pink OY-S-24900”: hipromellóz, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), makrogol 400, vörös vas-oxid (E172).

Requip-Modutab 4 mg-os retard filmtabletta: „Opadry tan 03-B-20024”: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 400, Sunset yellow FCF (E110), indigókármin (E130).

Requip-Modutab 8 mg-os retard filmtabletta: „Opadry Red 03-B-25227”: hipromellóz, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172), makrogol 400, vörös vas-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Requip-Modutab 2 mg retard filmtabletta: 2 év.

Requip-Modutab 4 mg és 8 mg retard filmtabletta: 3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on, a fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Retard filmtabletták PVC/PCTFE (poliklór-trifluor-etilén)/Alumínium, vagy **gyermekbiztos** PVC/PE/PVdC/Alumínium/papír buborékcsomagolásban és dobozban.

Requip-Modutab 2 mg-os retard filmtabletta: 28, 42 és 84 tablettás kiszerelések.

Requip-Modutab 4 mg-os retard filmtabletta: 28 és 84 tablettás kiszerelések.

Requip-Modutab 8 mg-os retard filmtabletta: 28 és 84 tablettás kiszerelések.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft.

1124 Budapest

Csörsz u.43.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Requip-Modutab 2 mg retard filmtabletta:

OGYI-T-6200/03 28x

OGYI-T-6200/04 42x

OGYI-T-6200/20 84x

Requip-Modutab 4 mg retard filmtabletta:

OGYI-T-6200/05 28x

OGYI-T-6200/21 84x

Requip-Modutab 8 mg retard filmtabletta:

OGYI-T-6200/06 28x

OGYI-T-6200/22 84x

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. június 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. április 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019.08.30.