# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 44,0 mg laktozy.

Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 41,8 mg laktozy, 1,24 mg żółcieni pomarańczowej FCF, w postaci laku (E 110).

Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg ropinirolu (w postaci chlorowodorku).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 37,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Różowe, w kształcie kapsułek, powlekane, oznaczone „GS” na jednej stronie i „3V2” na drugiej stronie.

Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Jasnobrązowe, w kształcie kapsułek, powlekane, oznaczone „GS” na jednej stronie i „WXG” na drugiej stronie.

Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Czerwone, w kształcie kapsułek, powlekane, oznaczone „GS” na jednej stronie i „5CC” na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Parkinsona zgodnie z następującymi zasadami:
- leczenie początkowe w monoterapii, aby opóźnić wprowadzenie do leczenia lewodopy;
- leczenie skojarzone z lewodopą w okresie choroby, kiedy działanie lewodopy wygasa lub staje się zmienne oraz pojawiają się fluktuacje efektu terapeutycznego (efekt „końca dawki” lub fluktuacje typu „włączenie - wyłączenie“).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli
Zalecane jest indywidualne dobieranie dawki zależnie od skuteczności i tolerancji leku. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Requip-Modutab należy przyjmować raz na dobę, o podobnej porze każdego dnia. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2).

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Requip-Modutab należy połykać w całości, nie można ich żuć, rozkruszać ani przełamywać.

*Rozpoczynanie leczenia*
Dawka początkowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 2 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień leczenia; dawkę należy zwiększyć do 4 mg raz na dobę począwszy od drugiego tygodnia leczenia. Reakcja na leczenie może być widoczna podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 2 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, u których wystąpiły działania niepożądane, których nie są w stanie znieść, mogą odnieść korzyść ze zmiany terapii na leczenie ropinirolem w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w mniejszej dawce dobowej, podzielonej na trzy równe dawki.

*Schemat leczenia*
Pacjenci powinni otrzymywać najniższą dawkę ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zapewniającą opanowanie objawów.

Jeżeli podczas stosowania dawki 4 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobowa może być zwiększana o 2 mg w odstępach tygodniowych lub dłuższych, aż do uzyskania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Jeżeli podczas stosowania dawki 8 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę nadal nie osiągnięto wystarczającej kontroli objawów lub nie jest ona utrzymywana, dawka dobowa może być zwiększana o 2 mg do 4 mg w odstępach dwutygodniowych lub dłuższych. Maksymalna dawka dobowa ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 24 mg.

Zaleca się przepisywanie pacjentom jak najmniejszej liczby tabletek o przedłużonym uwalnianiu zawierających ropinirol, która jest niezbędna do osiągnięcia zaleconej dawki poprzez zastosowanie największych dostępnych mocy ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Jeżeli leczenie zostało przerwane na dobę lub dłużej, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia poprzez stopniowe zwiększanie dawek (patrz wyżej).

W przypadku stosowania produktu Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu skojarzonym z lewodopą, może zaistnieć możliwość stopniowego zmniejszenia dawki lewodopy, w zależności od reakcji na leczenie. W badaniach klinicznych dawkę lewodopy zmniejszono stopniowo o około 30% u pacjentów stosujących jednocześnie produkt Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu. U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, stosujących produkt Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z lewodopą, w trakcie początkowego zwiększania dawki produktu Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.8).

W przypadku zamiany leczenia innym lekiem z grupy agonistów dopaminy na leczenie ropinirolem, należy przed wprowadzeniem ropinirolu zastosować się do zaleceń podmiotu odpowiedzialnego dotyczących odstawiania danego leku.

Podobnie jak w przypadku innych agonistów dopaminy, ropinirol należy koniecznie odstawiać stopniowo, poprzez zmniejszanie podawanej w ciągu doby dawki leku przez okres jednego tygodnia (patrz punkt 4.4).

*Zmiana leczenia produktem Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie produktem Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu*
Zmiany leczenia produktem Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie produktem Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu można dokonać z dnia na dzień. Dawka produktu Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna zostać ustalona na podstawie całkowitej dobowej dawki produktu Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) stosowanej przez pacjenta. Poniższa tabela przedstawia zalecane dawki produktu Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu dla pacjentów zmieniających leczenie z leczenia produktem Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu):

*Zmiana leczenia produktem Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na leczenie produktem Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu.*

| **Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) Całkowita dawka dobowa (mg)** | **Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu Całkowita dawka dobowa (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 zmianie leczenia na leczenie produktem Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu, dawka może być dostosowana, w zależności od reakcji na leczenie (patrz wyżej „Rozpoczynanie leczenia” i „Schemat leczenia”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Chociaż dostosowanie dawki nie jest konieczne, dawkę ropinirolu należy w sposób indywidualny stopniowo zwiększać, uważnie obserwując tolerancję leku, aż do uzyskania optymalnej reakcji klinicznej.

U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej można rozważyć wolniejsze zwiększanie i dostosowanie dawki w czasie rozpoczynania leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 a 50 mL/min) nie obserwowano zmiany klirensu ropinirolu, nie ma zatem potrzeby dostosowywania dawek leku w tej grupie pacjentów.

Badania nad zastosowaniem ropinirolu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (pacjenci hemodializowani) wykazały, że u tych pacjentów wymagane jest następujące dostosowanie dawkowania: dawka początkowa produktu Requip-Modutab powinna wynosić 2 mg raz na dobę. Dalsze zwiększanie dawki powinno zależeć od skuteczności i tolerancji. Zalecana maksymalna dawka produktu Requip-Modutab u pacjentów regularnie hemodializowanych wynosi 18 mg na dobę. Dawki uzupełniające po hemodializie nie są wymagane (patrz punkt 5.2).

Stosowanie ropinirolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) niepoddawanych regularnym hemodializom nie było badane.

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) u pacjentów, którzy nie są podawani regularnym hemodializom.
- Zaburzenia czynności wątroby.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i przypadki nagłego napadu snu
Stosowanie ropinirolu, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona, związane było z występowaniem senności i przypadków nagłego napadu snu. Wystąpienie nagłego napadu snu w trakcie dnia, w niektórych przypadkach bez świadomości jego wystąpienia lub sygnałów ostrzegawczych, było zgłaszane (patrz punkt 4.8). Pacjenci muszą być poinformowani o powyższych objawach i należy doradzić im zachowanie ostrożności podczas kierowania pojazdami mechanicznymi lub podczas obsługi maszyn w trakcie leczenia ropinirolem. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizod nagłego napadu snu, muszą powstrzymać się od kierowania pojazdami mechanicznymi lub obsługi maszyn. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ropinirolu lub zakończenie terapii.

Zaburzenia psychiczne lub psychotyczne
Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi lub psychotycznymi lub z takimi zaburzeniami w wywiadzie nie powinni być leczeni agonistami dopaminy, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia kontroli impulsów
Pacjenci powinni być regularnie obserwowani pod kątem wystąpienia zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o objawach behawioralnych zaburzeń kontroli impulsów takich, jak: patologiczny hazard, zwiększenie libido, nadmierna aktywność seksualna (hiperseksualność), zachowania agresywne, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, gwałtowne objadanie się, kompulsywne jedzenie, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem Requip-Modutab. W razie wystąpienia tych objawów, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Mania
Pacjenci powinni być regularnie monitorowani czy nie występuje u nich mania. Pacjenci i opiekunowie powinni zostać poinformowani, że objawy manii mogą wystąpić z lub bez objawów

zaburzeń kontroli impulsów u pacjentów leczonych ropinirolem. Jeśli rozwiną się takie objawy należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny
W przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego odnotowywano objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny. Dlatego też zaleca się aby produkt odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.2).

Przyspieszony pasaż żołądkowo – jelitowy
Okres, w którym tabletki Requip-Modutab uwalniają środek leczniczy wynosi powyżej 24 godzin. W przypadku wystąpienia u pacjenta przyspieszonego pasażu żołądkowo – jelitowego, istnieje ryzyko niepełnego uwolnienia leku i wydalenia jego pozostałości wraz ze stolcem.

Niedociśnienie tętnicze
U pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia (szczególnie z niewydolnością naczyń wieńcowych) zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, zwłaszcza na początku leczenia, w związku z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia tętniczego.

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (ang. dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS )
Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym ropinirolu, notowano zespół DAWS (patrz punkt 4.8). Aby przerwać leczenie pacjentów z chorobą Parkinsona, należy stopniowo zmniejszać dawkę ropinirolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane świadczą o tym, że u pacjentów z zaburzeniami kontroli impulsów i u otrzymujących duże dawki dobowe i (lub) duże łączne dawki agonistów dopaminy może występować większe ryzyko wystąpienia zespołu DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować: apatię, lęk, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból, i nie ustępować po podaniu lewodopy. Przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki i zaprzestaniem przyjmowania ropinirolu należy poinformować pacjenta o możliwych objawach odstawienia. Podczas stopniowego zmniejszania dawki i zaprzestawania przyjmowania ropinirolu pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą. Jeśli wystąpią ciężkie i (lub) utrzymujące się objawy odstawienia, można rozważyć ponowne podawanie przez pewien czas ropinirolu w najmniejszej skutecznej dawce.

Omamy
Omamy są znanymi działaniami niepożądanymi, występującymi podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia omamów.

Substancje pomocnicze

*Laktoza*
Produkt leczniczy zawiera laktozę.
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

*Substancja barwiąca żółcień pomarańczowa*
Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera jako substancję barwiącą azozwiązek, żółcień pomarańczową FCF w postaci laku (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

*Sód*
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Requip-Modutab (2 mg, 4 mg i 8 mg) zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem i lewodopą lub domperydonem, powodujących konieczność dostosowania dawek któregokolwiek z leków.

Neuroleptyki oraz inni ośrodkowo działający antagoniści dopaminy, m.in. sulpiryd lub metoklopramid, mogą zmniejszać skuteczność działania ropinirolu i dlatego należy unikać stosowania tych produktów leczniczych jednocześnie z ropinirolem.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami estrogenów obserwowano zwiększenie stężenia ropinirolu w osoczu. U pacjentów, u których jest już prowadzona hormonalna terapia zastępcza (HTZ), leczenie ropinirolem może być rozpoczynane zgodnie ze zwykle stosowanym sposobem dawkowania. Jednakże, jeżeli HTZ jest przerywana lub rozpoczynana podczas leczenia ropinirolem, konieczne może być dostosowanie dawki ropinirolu w zależności od reakcji klinicznej.

Ropinirol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP1A2 cytochromu P450. Badanie farmakokinetyczne [stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg trzy razy na dobę] przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona wykazały, że cyprofloksacyna zwiększa wartości $C_{max}$ i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%, co wpływa na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Dlatego u pacjentów leczonych ropinirolem może być konieczne skorygowanie jego dawki, w przypadku dołączenia lub odstawienia leków hamujących CYP1A2 np. cyprofloksacyny, enoksacyny lub fluwoksaminy.

Badania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ropinirolem [stosowano ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawce 2 mg trzy razy na dobę] a teofiliną, substratem enzymu CYP1A2, przeprowadzone u pacjentów z chorobą Parkinsona, nie wykazały zmian w farmakokinetyce zarówno ropinirolu jak i teofiliny.

Palenie tytoniu wpływa pobudzająco na metabolizm za pośrednictwem CYP1A2, stąd jeżeli pacjent zaprzestaje palenia tytoniu lub rozpoczyna je w trakcie leczenia ropinirolem, może zaistnieć konieczność dostosowania dawki.

U pacjentów stosujących jednocześnie leki z grupy antagonistów witaminy K oraz ropinirol zgłaszano przypadki zaburzonych wyników badania znormalizowanego czasu protrombinowego (INR). Pacjentom takim należy zapewnić wzmożone monitorowanie kliniczne i biologiczne (pod kątem INR).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania ropinirolu u kobiet w ciąży. Stężenie ropinirolu może się stopniowo zwiększać w trakcie ciąży (patrz punkt 5.2).

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Ponieważ potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, zaleca się nie stosować ropinirolu w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią
Wykazano, że pochodne ropinirolu przenikają do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo czy ropinirol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Ropinirol nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią, ponieważ może hamować laktację.

Płodność
Nie ma danych dotyczących wpływu ropinirolu na płodność u ludzi. Obserwowano wpływ na implantację zarodka w badaniach płodności u samic szczurów, ale nie obserwowano wpływu na płodność u samców szczurów (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjenci leczeni ropinirolem, u których występują omamy, senność i (lub) nagłe napady snu muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów mechanicznych lub

wykonywania czynności, podczas których osłabiona czujność może narażać ich samych lub inne osoby na ryzyko ciężkiego urazu lub śmierci (np. obsługa maszyn), dopóki takie nawracające napady snu i senność nie ustąpią (patrz punkt 4.4).

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Rozróżniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu z lewodopą.

Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Następujące działania niepożądane stwierdzono w trakcie badań klinicznych, w których produkt Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu lub tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu zastosowano w leczeniu choroby Parkinsona (w dawkach do 24 mg na dobę), bądź na podstawie raportów uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu:

| | Monoterapia | Terapia skojarzona |
|---|---|---|
| *Zaburzenia układu immunologicznego* | | |
| Nieznana | Reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd). | |
| *Zaburzenia psychiczne* | | |
| Często | Omamy | |
| | | Splątanie |
| Niezbyt często | Reakcje psychotyczne (inne niż omamy) w tym majaczenie, urojenia, paranoja. | |
| Nieznana | Zaburzenia kontroli impulsów: patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, nadmierna aktywność seksualna, agresja, kompulsywne wydawanie lub zakupy, nadmierne objadanie się i kompulsywne jedzenie mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Requip-Modutab (patrz punkt 4.4) | |
| | Mania (patrz punkt 4.4) | |
| | Agresja* | |
| | Zespół dysregulacji dopaminergicznej | |
| *Zaburzenia układu nerwowego* | | |
| Bardzo często | Senność | Senność** |
| | Omdlenie | Dyskineza*** |
| Często | Zawroty głowy (w tym pochodzenia błędnikowego), nagłe napady snu | |
| Niezbyt często | Nadmierna senność w ciągu dnia | |

| | | |
|---|---|---|
| *Zaburzenia naczyniowe* | | |
| Często | | Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze |
| Niezbyt często | Niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze | |
| *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | | |
| Niezbyt często | Czkawka | |
| *Zaburzenia żołądka i jelit* | | |
| Bardzo często | Nudności | Nudności**** |
| Często | Zaparcie, zgaga | |
| | Wymioty, ból brzucha | |
| *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* | | |
| Nieznana | Zaburzenia wątrobowe, głównie zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych | |
| *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* | | |
| Nieznana | Spontaniczna erekcja | |
| *Zaburzenia ogólne i stany w miejscach podania* | | |
| Często | Obrzęki obwodowe | |
| | Obrzęk nóg | |
| Nieznana | Zespół odstawienia agonisty dopaminy, (w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból).***** | |

** Agresja była związana z reakcjami psychotycznymi jak również objawami kompulsywnymi.*
*** Senność zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych, dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych, dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.*
**** U pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, w trakcie początkowego dobierania dawki ropinirolu mogą wystąpić dyskinezy. W badaniach klinicznych wykazano, że zmniejszenie dawki lewodopy może złagodzić dyskinezy (patrz punkt 4.2).*
***** Nudności zgłaszano bardzo często w badaniach klinicznych, dotyczących leczenia skojarzonego produktem leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu oraz często w badaniach klinicznych, dotyczących leczenia skojarzonego produktem o przedłużonym uwalnianiu.*
****** Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerwania leczenia agonistami dopaminy, w tym ropinirolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane (patrz punkt 4.4).*

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania ropinirolu związane są z jego działaniem dopaminergicznym. Objawy te mogą być złagodzone poprzez odpowiednie leczenie antagonistami dopaminy takimi, jak neuroleptyki lub metoklopramid.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** agoniści dopaminy; kod ATC: N04BC04

Mechanizm działania
Ropinirol jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D2/D3, który pobudza receptory dopaminowe w prążkowiu.

Ropinirol łagodzi efekty niedoboru dopaminy, charakterystycznego dla choroby Parkinsona, poprzez pobudzenie receptorów dopaminowych w prążkowiu.

Ropinirol działając na podwzgórze i przysadkę mózgową hamuje wydzielanie prolaktyny.

Skuteczność kliniczna
Trwające 36 tygodni, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 3-etapowe badanie typu cross-over, w którym badany produkt stosowany był w monoterapii, przeprowadzone z udziałem 161 pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnej fazie wykazało, że produkt Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest nie mniej skuteczny niż produkt Requip tabletki powlekane (o natychmiastowym uwalnianiu) na etapie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia różnicy pomiędzy terapiami wyrażonej przez zmianę w stosunku do wartości wyjściowych części ruchowej „Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona" (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS motor scale). Ustalono trzypunktowy zakres nie mniejszej skuteczności według części ruchowej UPDRS. Wykazana w punkcie końcowym badania skorygowana średnia różnica pomiędzy terapią z zastosowaniem produktu Requip-Modutab tabletki o przedłużonym uwalnianiu, a terapią z zastosowaniem produktu Requip tabletki (o natychmiastowym uwalnianiu) wyniosła -0,7 punktu (95% przedział ufności: [-1,51; 0,10] p=0,0842).

Po zmianie leczenia na leczenie z wykorzystaniem alternatywnej postaci leku dokonanej z dnia na dzień, nie wykazano zmiany profilu występowania działań niepożądanych i u mniej niż 3% pacjentów stwierdzono konieczność dostosowania dawki (wszystkie przypadki dostosowania dawki polegały na jej zwiększeniu o jeden poziom. Nie stwierdzono konieczności zmniejszenia dawkowania u żadnego z pacjentów).

Trwające 24 tygodnie, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, badanie grup równoległych zastosowania produktu Requip-Modutab u pacjentów z chorobą Parkinsona, której objawy nie były wystarczająco kontrolowane leczeniem lewodopą, wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie znamienną wyższość nad placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny końcowej, określenia zmiany czasu trwania okresu „wyłączenie" w stosunku do wartości wyjściowej (wykazana średnia różnica -1,7 godziny (95% przedział ufności: [-2,34; -1,09]), $p < 0,0001$). Zostało to poparte drugorzędowymi parametrami skuteczności – zmianą czasu trwania okresu „włączenie" w stosunku do wartości wyjściowej (+1,7 godziny (95% przedział ufności: [1,06; 2,33]), $p < 0,0001$) oraz całkowitego czasu trwania okresu „włączenie" bez dokuczliwych dyskinez (+1,5 godziny (95% przedział ufności: [0,85; 2,13]), $p < 0,0001$). Co znaczące, nie wykazano zwiększenia w stosunku do wartości wyjściowej czasu trwania okresu „włączenie" z dokuczliwymi dyskinezami, zarówno na podstawie dzienników prowadzonych przez pacjentów jak i według UPDRS.

Badanie wpływu ropinirolu na repolaryzację serca
Szczegółowe badania odstępu QT przeprowadzone u zdrowych ochotników płci męskiej i żeńskiej, którzy otrzymywali ropinirol w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w dawkach 0,5 mg, 1 mg, 2 mg i 4 mg raz na dobę, wykazały maksymalne wydłużenie czasu trwania odstępu QT o 3,46 milisekundy przy zastosowaniu dawki 1 mg (estymacja punktowa) w porównaniu do placebo. Górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla największego średniego efektu wynosiła mniej niż 7,5 milisekundy.
Wpływ większych dawek ropinirolu nie został systematycznie oceniony.
Dostępne dane kliniczne ze szczegółowych badań odstępu QT nie wskazują na ryzyko wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu ropinirolu w dawkach do 4 mg na dobę. Ryzyko wydłużenia odstępu QT nie może być wykluczone, ponieważ szczegółowe badania odstępu QT po zastosowaniu dawek do 24 mg na dobę nie zostały przeprowadzone.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Biodostępność ropinirolu wynosi około 50% (36% do 57%). Po podaniu doustnym stężenie ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym działaniu zwiększa się powoli i osiąga $C_{max}$ przeważnie w czasie od 6 do 10 godzin (wartość środkowa).
W badaniu w stanie stacjonarnym u 25 pacjentów z chorobą Parkinsona, otrzymujących 12 mg ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę, wysokotłuszczowy posiłek spowodował zwiększenie ogólnej ekspozycji na ropinirol wyrażonej poprzez średnio 20% zwiększenie AUC oraz średnio 44% zwiększenie $C_{max}$. $T_{max}$ uległ opóźnieniu o 3.0 godziny. Jest jednak mało prawdopodobne, aby zmiany te były istotne klinicznie (na przykład zwiększały częstość występowania zdarzeń niepożądanych).
Ogólna ekspozycja na ropinirol jest porównywalna dla ropinirolu przyjmowanego w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i w postaci tabletek powlekanych (o natychmiastowym uwalnianiu) w przypadku zastosowania tej samej dawki dobowej.

### Dystrybucja

Wiązanie ropinirolu z białkami osocza jest małe (10% - 40%). W wyniku dużej lipofilności ropinirol cechuje się dużą objętością dystrybucji (około 7 L/kg).

### Metabolizm

Ropinirol jest metabolizowany głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP1A2, a metabolity ropinirolu wydalane są głównie z moczem. W badaniach na zwierzętach główny metabolit ropinirolu wykazuje co najmniej 100 razy słabsze działanie dopaminergiczne niż ropinirol.

### Eliminacja

Ropinirol jest usuwany z krążenia dużego ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji, wynoszącym około 6 godzin. Zwiększenie ogólnej ekspozycji ($C_{max}$ oraz AUC) na ropinirol jest proporcjonalne do zwiększania dawki w zakresie terapeutycznym. Nie zaobserwowano zmiany klirensu po podaniu doustnym zarówno po podaniu jednorazowym, jak i wielokrotnym. Obserwowano szeroką, międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych. Po podaniu w stanie stacjonarnym ropinirolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu osobnicza zmienność $C_{max}$ wynosiła od 30% do 55%, a AUC od 40% do 70%.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano zmiany farmakokinetyki ropinirolu u pacjentów z chorobą Parkinsona z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych regularnym hemodializom, klirens ropinirolu po podaniu doustnym ulega zmniejszeniu o około 30%. Klirens metabolitów SKF-104557 i SKF-89124 po podaniu doustnym również ulega zmniejszeniu odpowiednio o około 80% i 60%. Z tego względu w tej grupie pacjentów z chorobą Parkinsona zalecana dawka maksymalna ograniczona jest do 18 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

**Ciąża**
Przewiduje się, że fizjologiczne zmiany w ciąży (w tym zmniejszona aktywność CYP1A2) prowadzą stopniowo do zwiększonej ekspozycji ustrojowej u matki (patrz również punkt 4.6).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

**Wpływ na rozrodczość**
W badaniach nad płodnością u samic szczurów obserwowano wpływ na implantację, związany z obniżeniem stężenia prolaktyny przez ropinirol. Należy zwrócić uwagę, że prolaktyna nie jest niezbędna do zagnieżdżenia zarodka u ludzi.

Podawanie ciężarnym szczurom ropinirolu w dawkach toksycznych dla matki powodowało zmniejszenie masy ciała płodów podczas stosowania dawki 60 mg/kg masy ciała na dobę (średnie AUC u szczurów jest około 2-krotnie większe od największej wartości AUC podczas stosowania maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka - (MRHD, ang. *Maximum Recommended Human Dose*)), zwiększenie obumierania płodów podczas stosowania dawki 90 mg/kg masy ciała na dobę (około 3 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) i wady wrodzone palców podczas stosowania dawki 150 mg/kg masy ciała na dobę (około 5 razy większe od największej wartości AUC podczas MRHD). Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów podczas stosowania dawki 120 mg/kg masy ciała na dobę (około 4 razy większe od największej wartości AUC podczas stosowania MRHD) ani wpływu na organogenezę u królików podczas podawania samego ropinirolu w dawce 20 mg/kg (9,5-krotność średniego $C_{max}$ u ludzi podczas stosowania MRHD). Jednakże, stosowanie ropinirolu w dawce 10 mg/kg (4,8-krotność średniego $C_{max}$ u ludzi podczas stosowania MRHD) w połączeniu z doustnie podawaną L-dopą, wiązało się z częstszym występowaniem i wyższym stopieniem ciężkości wad wrodzonych palców u królików niż dla samej L-dopy.

**Toksyczność**
Profil toksyczności ropinirolu wynika głównie z jego mechanizmu działania: zmiany zachowania, hipoprolaktynemia, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwolnienie czynności serca, opadanie powiek i ślinienie się. Tylko u szczurów albinosów w badaniach długoterminowych z zastosowaniem największej dawki ropinirolu (50 mg/kg masy ciała na dobę) obserwowano degenerację siatkówki, prawdopodobnie związaną ze zwiększoną ekspozycją na światło.

**Genotoksyczność**
Nie obserwowano genotoksyczności w standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

**Rakotwórczość**
W trwających dwa lata badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach, z zastosowaniem ropinirolu w dawkach do 50 mg/kg masy ciała na dobę, nie stwierdzono działania rakotwórczego u myszy. U szczurów jedynymi zmianami związanymi ze stosowaniem ropinirolu były, rozrost komórek Leydiga i gruczolak jądra, wywołane przez związaną z działaniem ropinirolu hipoprolaktynemię. Zmiany te uważane są za zjawisko specyficzne gatunkowo i nie stanowią niebezpieczeństwa w związku z klinicznym zastosowaniem ropinirolu.

**Farmakologia bezpieczeństwa**
Badania *in vitro* dowiodły, że ropinirol hamuje prądy uwarunkowane hERG. Wartość $IC_{50}$ jest 5-krotnie większa od maksymalnego oczekiwanego stężenia w osoczu u pacjentów przyjmujących największą zalecaną dawkę (24 mg na dobę), patrz punkt 5.1.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki powlekanej o przedłużonym uwalnianiu: hypromeloza, olej rycynowy uwodorniony, karmeloza sodowa, powidon (K29-32), maltodekstryna, magnezu stearynian, laktoza jednowodna, krzemionka koloidalna bezwodna, mannitol (E 421), żelaza tlenek żółty (E 172), glicerolu dibehenian.

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
otoczka: Opadry Pink OY-S-24900 (hypromeloza, żelaza tlenek żółty (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, żelaza tlenek czerwony (E 172)).

Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
otoczka: Opadry Light Brown OY-27207 (hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400, żółcień pomarańczowa FCF, w postaci laku (E 110), indygotyna, w postaci laku (E 132)).

Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
otoczka: Opadry Red 03B25227 (hypromeloza, żelaza tlenek żółty (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czarny (E 172), makrogol 400, żelaza tlenek czerwony (E 172)).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
2 lata

Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
3 lata

Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

**Wielkości opakowań:**

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Opakowania zawierające 28 lub 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci (PVC/PE/PVdC/Aluminium/Papier).

Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Opakowania zawierające 28 lub 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci (PVC/PE/PVdC/Aluminium/Papier).

Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Opakowania zawierające 28 lub 84 tabletki o przedłużonym uwalnianiu w blistrach z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci (PVC/PE/PVdC/Aluminium/Papier).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Requip-Modutab, 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
14577

Requip-Modutab, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
14579

Requip-Modutab, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
14580

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.04.2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.10.2015 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2026 r.