

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Requip Depot 2 mg depottabletti
Requip Depot 4 mg depottabletti
Requip Depot 8 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Requip Depot 2 mg depottabletti sisältää ropinirolihydrokloridia vastaten 2 mg ropinirolia.
Apuaine: 44,0 mg laktoosia.

Yksi Requip Depot 4 mg depottabletti sisältää ropinirolihydrokloridia vastaten 4 mg ropinirolia.
Apuaineet: 41,8 mg laktoosia, 0,22 mg sunset yellow FCF (E110) -väriainetta.

Yksi Requip Depot 8 mg depottabletti sisältää ropinirolihydrokloridia vastaten 8 mg ropinirolia.
Apuaine: 37,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Requip Depot 2 mg depottabletit ovat vaaleanpunaisia, kapselinmallisia ja kalvopäällysteisiä; toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "3V2".

Requip Depot 4 mg depottabletit ovat vaaleanruskeita, kapselinmallisia ja kalvopäällysteisiä; toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "WXG"

Requip Depot 8 mg depottabletit ovat punaisia, kapselinmallisia ja kalvopäällysteisiä; toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "5CC".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin taudin hoito seuraavasti:

- ensisijaishoitona ainoana lääkkeenä levodopan käyttöönoton lykkäämiseksi
- yhdistelmähoitona levodopan kanssa, kun tauti on edennyt vaiheeseen, jossa levodopan vaikutus heikkenee tai muuttuu satunnaiseksi ja hoitovaikutus vaihtelee ("end of dose" tai "on-off" tyyppistä vaihtelua).

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Aikuiset

Suosittelaa, että annos titrataan yksilöllisesti vähitellen tehon ja siedettävyyden mukaan. Requip Depot -depottabletit otetaan kerran päivässä, samaan aikaan joka päivä. Depottabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Requip Depot -depottabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Hoidon aloitus

Requip Depot -depottablettien aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan; annos nostetaan 4 mg:ksi kerran vuorokaudessa toisesta hoitoviikosta alkaen. Terapeutista vastetta voidaan saada annoksella 4 mg ropinirolia depottabletteina kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla hoito aloitetaan annoksella 2 mg/vrk ropinirolia depottabletteina ja jotka saavat kestäättömiä haittavaikutuksia, voivat hyötyä hoidon vaihtamisesta (tavallisiin) kalvopäällysteisiin tabletteihin, käyttäen pienempää vuorokausiannosta, joka jaetaan kolmeen yhtäsuureen annokseen.

Hoito-ohjelma

Potilaille annetaan pienin ropinirolidepottablettiannos, jolla oireet saadaan hallintaan.

Jos annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa depottabletteina ei saada oireita hallintaan tai jos ne eivät pysy hallinnassa tällä annoksella, vuorokausiannosta voidaan nostaa 2 mg:lla viikon tai sitä pitemmin välein annokseen 8 mg ropinirolia vuorokaudessa depottabletteina.

Jos annoksella 8 mg kerran vuorokaudessa depottabletteina ei saada oireita hallintaan tai jos ne eivät pysy hallinnassa tällä annoksella, vuorokausiannosta voidaan nostaa 2–4 mg:lla kahden viikon tai sitä pitemmin välein. Ropinirolidepottablettien suurin vuorokausiannos on 24 mg.

Suosittelaa, että potilaalle määrätään tarvittavan annoksen saavuttamiseen tarvittava minimimäärä ropinirolidepottabletteja käyttäen vahvimpia sopivia ropinirolidepottabletteja.

Jos hoito keskeytetään vuorokaudeksi tai sitä pitempään, annoksen uudelleentitrausta on harkittava (ks. yllä).

Kun Requip Depot -tabletteja annetaan lisälääkkeenä levodopaa saavalle potilaalle, levodopa-annosta saatetaan voida pienentää vähitellen kliinisen vasteen mukaisesti. Kliinisissä tutkimuksissa levodopa-annosta pienennettiin vähitellen noin 30 %:lla potilailla, jotka saivat Requip Depot -tabletteja yhdistelmähoitona. Potilaille, joilla on pitkälle edennyt Parkinsonin tauti ja jotka saavat Requip Depot -tabletteja yhdessä levodopan kanssa, voi ilmaantua dyskinesiaa Requip Depot -tablettien annoksen titrausvaiheessa. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että levodopa-annoksen pienentäminen voi helpottaa dyskinesiaa (ks. kohta 4.8).

Kun siirrytään toisesta dopamiiniagonistista ropiniroliin, on noudatettava myyntiluvan haltijan antamia ohjeita lääkityksen lopettamisesta ennen ropinirolihoidon aloittamista.

Kuten muutkin dopamiiniagonistit, ropinirolihoido lopetetaan vähitellen vähentämällä vuorokausiannosten määrää viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaihtaminen Requip kalvopäällysteisistä tableteista Requip Depot -tabletteihin:

Requip kalvopäällysteiset tabletit voidaan vaihtaa Requip Depot -tableteiksi suoraan. Requip Depot -tablettien annos perustuu potilaan Requip kalvopäällysteisten tablettien kokonaisvuorokausiannokseen. Alla olevassa taulukossa on esitetty suositellut Requip Depot -tablettiannokset potilaille, jotka vaihtavat Requip kalvopäällysteisistä tableteista depottabletteihin:

Siirtyminen Requip kalvopäällysteisistä tableteista Requip Depot -tabletteihin

Requip kalvopäällysteiset tabletit vuorokausiannos (mg)	Requip Depot vuorokausiannos (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

Kun on siirrytty Requip Depot -tabletteihin, annosta voidaan tarkentaa hoitovasteen mukaisesti (ks. "Hoidon aloitus" ja "Hoito-ohjelma" yllä).

Pediatriset potilaat

Requip Depot tabletteja ei suositella käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole tarvittavaa tietoa.

Iäkkäät

Ropinirolin puhdistuma on yli 65-vuotiailla potilailla n. 15 % hitaampaa kuin nuoremmilla. Vaikka annosta ei tarvitse muuttaa, ropiniroliaannos on titrattava yksilöllisesti kunnes saavutetaan optimaalinen vaste. Yli 75-vuotiaille potilaille voidaan harkita annoksen titraamista hitaammin.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievää kohtalaiseen munuaisten vajaatoimintaan (glomerulussuodosnopeus 30–50 ml/min), ei havaittu muutoksia ropinirolin puhdistumassa, mikä osoittaa, että annosta näille potilaille ei tarvitse muuttaa.

Tutkimus, jossa selvitettiin ropinirolin käyttöä potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (dialyysipotilaat), osoitti, että näille potilaille annosta on muutettava seuraavasti: suositeltu Requip Depot aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen nostamisen tästä tulisi perustua siedettävyyteen ja tehoon. Suurin suositeltu Requip Depot -annos potilaille, jotka käyvät säännöllisesti dialyysissä, on 18 mg/vrk. Dialyysin jälkeen ei tarvita lisäannoksia (ks. kohta 5.2).

Ropinirolin käyttöä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) ja jotka eivät käy säännöllisesti dialyysissä, ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus alle 30 ml/min) mutta ei säännöllisesti dialyysissä.
- Maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ropinirolin käyttöön on liitetty uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamisia, erityisesti Parkinson-potilailla. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen on raportoitu (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa nukahtaminen on tapahtunut potilaan tunnistamatta tai ilman ennakoivia oireita. Potilaille on kerrottava tästä ja neuvottava olemaan varovaisia autonajossa tai koneiden käytössä ropinirolihoidon aikana.

Potilaiden, jotka ovat kokeneet uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamiskohtauksia, ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita. Lisäksi saattaa olla tarpeen harkita annoksen alentamista tai lääkityksen lopettamista.

Potilaita, joilla on tai on aikaisemmin ollut vakavia psykiatrisia tai psykoottisia sairauksia, saa hoitaa dopamiiniagonisteilla vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on riskejä suurempi.

Hillitsemishäiriöt

Potilaita on seurattava säännöllisesti hillitsemishäiriöiden kehittymisen varalta. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että dopamiiniagonisteilla, myös Requip Depot -valmisteella, hoidetuilla voi ilmetä hillitsemishäiriöiden käytösoireita, kuten pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, yliseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä. Jos tällaisia oireita ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista asteittain.

Neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita on raportoitu dopaminergisen lääkityksen äkillisen lopettamisen jälkeen. Tästä syystä suositellaan annoksen vähentämistä asteittain.

Requip depottabletit on kehitetty luovuttamaan vaikuttavaa ainetta 24 tunnin aikana. Vaikuttava aine ei ehkä vapaudu täydellisesti, jos lääke kulkeutuu nopeasti maha-suolikanavan läpi. Tällöin jäämiä saattaa poistua elimistöstä ulosteen mukana.

Hypotensiovaaran vuoksi potilaille, joilla on vaikea sydän/verisuonisairaus (etenkin sydämen vajaatoimintaa) suositellaan verenpaineen seurantaa, erityisesti hoidon alussa.

Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä

Kun Parkinsonin tautia sairastavan potilaan hoito lopetetaan, ropiniroliannosta on pienennettävä vähitellen (ks. kohta 4.2). Dopamiiniagonistien, myös ropinirolin, annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen yhteydessä voi esiintyä ei-motorisia haittavaikutuksia. Oireita ovat mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, väsymys, hikoilu ja kipu, joka voi olla vaikeaa. Potilaille on kerrottava asiasta ennen dopamiiniagonistiannoksen pienentämistä, ja sen jälkeen potilasta on seurattava säännöllisesti. Jos oireet jatkuvat, voi olla tarpeen suurentaa ropiniroliannosta väliaikaisesti (ks. kohta 4.8).

Hallusinaatiot

Hallusinaatiot ovat dopamiiniagonisti- ja levodopahoidon tunnettu haittavaikutus. Potilaille on kerrottava, että hallusinaatioita voi esiintyä.

Tämä lääke sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Requip Depot 4 mg depottabletit sisältävät sunset yellow FCF -atsoväriainetta E110, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ropinirolin ja levodopan tai domperidonin välillä ei ole farmakokineettistä yhteisvaikutusta, joka vaatisi minkään näistä lääkkeistä annoksen muuttamista.

Neuroleptit ja muut keskushermostoon vaikuttavat dopamiiniantagonistit, kuten sulpiridi tai metoklopramidi, voivat heikentää ropinirolin tehoa, ja sen vuoksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Kohonneita plasman ropinirolipitoisuuksia on havaittu potilailla, jotka saavat suuriannoksista estrogeenihoitoa. Jos potilas saa jo hormonikorvaushoitoa, ropinirolihoito voidaan aloittaa normaaliin tapaan. Ropinioliannosta on ehkä kuitenkin muutettava kliinisen vasteen mukaan, jos hormonikorvaushoito lopetetaan tai aloitetaan ropinirolihoidon aikana.

Ropiniroli metaboloituu pääosin sytokromi P450 isoentsyymi CYP 1A2:n välityksellä. Farmakokineettinen tutkimus (2 mg ropinirolia kolmesti vuorokaudessa käyttäen tavallisia kalvopäällysteisiä tabletteja) Parkinson-potilailla paljasti, että siprofloksasiini nosti ropinirolin C_{max} -arvoa 60 %:lla ja lisäsi AUC:tä 84 %:lla, mihin saattaisi liittyä haittavaikutuksia. Täten potilaille, jotka saavat ropinirolia, sen annosta voidaan joutua muuttamaan, jos heille aloitetaan tai jos heiltä lopetetaan sellaisen lääkkeen käyttö, jonka tiedetään estävän CYP 1A2:ta, esim. siprofloksasiini, enoksasiini tai fluvoksamiini.

Parkinson-potilaille tehty farmakokineettinen tutkimus, jossa tutkittiin ropinirolin (2 mg ropinirolia kolmesti vuorokaudessa käyttäen tavallisia kalvopäällysteisiä tabletteja) ja teofylliinin, joka on CYP 1A2:n substraatti, yhteisvaikutuksia, ei tuonut esiin muutoksia kummankaan lääkkeen (ropinirolin tai teofylliinin) farmakokinetikassa.

Tupakoinnin tiedetään lisäävän CYP 1A2:n metaboliaa. Sen vuoksi, jos potilaat lopettavat tupakoinnin tai alkavat tupakoida ropinirolihoidon aikana, annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet ropinirolia ja K-vitamiinin antagonistia, on raportoitu INR-arvojen vaihtelua. Kliininen ja INR:n lisäseuranta on aiheellista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja ropinirolin käytöstä raskaana oleville naisille. Ropinirolin pitoisuudet saattavat kohota vähitellen raskauden aikana (ks. kohta 5.2).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska riskiä ihmisille ei tunneta, suositellaan, että ropinirolia ei käytetä raskauden aikana, ellei potilaalle koituvaa hyötyä pidetä sikiölle koituvaa vaaraa suurempana.

Imetys

Ropiniroliin liittyviä aineita on osoitettu siirtyneen imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö ropiniroli ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Riskiä imeväiselle lapselle ei voida poissulkea. Imettävien äitien ei pidä käyttää ropinirolia, koska se voi estää maidoneritystä.

Hedelmällisyys

Ropinirolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Rotilla tehdyissä naaraiden hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin vaikutuksia implantaatioon, mutta urosten hedelmällisyyteen ei havaittu vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ropinirolihoitoa saavia potilaita, joilla havaitaan hallusinaatioita, uneliaisuuskohtauksia ja/tai nukahtamiskohtauksia, on neuvottava pidättäytymään autonajosta tai ryhtymästä toimiin, joissa heikentynyt tarkkaavaisuuskyky voi saattaa heidät tai muut alttiiksi vakavalle vaaralle tai kuolemalle (esim. koneiden käyttö), kunnes potilaalla ei enää ole tällaisia toistuvia kohtauksia ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.4.).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetellaan alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Haittojen yhteydessä on maininta siitä, ovatko ne raportoitu monoterapiatutkimuksissa vai yhdistelmähoidossa levodopan kanssa.

Esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kunkin yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset ilmoitetaan alenevan vakavuuden mukaisessa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joko Requip Depot-tableteilla (lääkeainetta hitaasti vapauttava tabletti) tai Requip-tableteilla (lääkeainetta nopeasti vapauttava tabletti) suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa Parkinsonin taudissa annostuksen ollessa korkeimmillaan 24 mg/päivä tai markkinoille tulon jälkeen.

	<u>Monoterapiassa</u>	<u>Yhdistelmähoidossa</u>
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Tuntematon	Yliherkkyysoireet (mm. urtikaria, angioedeema, ihottuma, kutina)	
<i>Psykkiset häiriöt</i>		
Yleinen	Hallusinaatiot	
		Sekavuus
Melko harvinainen	Psykoottiset reaktiot (muut kuin hallusinaatiot), mukaan lukien delirium, harhaluulot ja paranoia.	
Tuntematon	Dopamiiniagonisteilla, myös Requip Depot-valmisteilla, hoidetuilla potilailla voi ilmetä pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, yliseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä (ks. kohta 4.4)	
Tuntematon	Aggressiivisuus*	
	Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleinen	Uneliaisuus	Uneliaisuus**
	Pyörtyminen	Dyskinesia***
Yleinen	Huimaus (myös heitehuimaus), äkillinen nukahtaminen	
Melko harvinainen	Poikkeuksellinen uneliaisuus päivällä	
<i>Verisuonisto</i>		
Yleinen		Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio
Melko harvinainen	Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi	Pahoinvointi****
Yleinen	Ummetus, närästys	
	oksentelu, vatsakivut	
<i>Maksa ja sappi</i>		
Tuntematon	Maksareaktiot, lähinnä maksaentsyymiarvojen nousu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen	Perifeerinen turvotus	
	Jalkojen turvotus	
Tuntematon	Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä, johon liittyy apatiaa, ahdistuneisuutta, masennusta, väsymystä, hikoilua ja kipua. *****	

*Aggressiivisuuteen on liittynyt psykoottisia reaktioita kuten myös pakonomaisia oireita.

**Uneliaisuutta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta nopeasti vapauttavilla tableteilla ja yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta hitaasti vapauttavilla tableteilla.

***Parkinson-potilailla, joilla tauti on edennyt pitkälle, dyskinesiaa voi ilmaantua alkuvaiheen ropinirolititrauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että levodopa-annoksen pienentäminen voi parantaa dyskinesiaa (ks. kohta 4.2).

**** Pahoinvointia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta nopeasti vapauttavilla tableteilla ja yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta hitaasti vapauttavilla tableteilla.

***** Dopamiiniagonistien, myös ropinirolin, annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen yhteydessä voi esiintyä ei-motorisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ropinirolyliannoksen oireet liittyvät sen dopaminergiseen aktiivisuuteen. Näitä oireita voidaan lievittää asianmukaisella dopamiiniantagonistihoidolla, esimerkiksi neurolepteillä tai metoklopramidilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dopamiiniagonisti, ATC-koodi: N04BC04

Vaikutusmekanismi

Ropiniroli on ei-ergoliininen D2/D3-dopamiiniagonisti, joka stimuloi striataalisia dopamiinireseptoreita.

Ropiniroli lievittää Parkinsonin taudille ominaista dopamiininpuutosta stimuloimalla striataalisia dopamiinireseptoreita.

Ropiniroli vaikuttaa hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen ja estää prolaktiinin eritystä.

Kliininen teho

36 viikkoa kestänyt kolmijaksainen "cross-over"-kaksoissokkotutkimus monoterapiassa, johon osallistui 161 potilasta, joilla oli alkuvaiheen Parkinsonin tauti, osoitti, että Requip Depot -depottabletit olivat samanveroisia kuin (tavalliset) Requip kalvopäällysteiset tabletit ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli hoitojen välinen ero alkutilanteesta "Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS):n" motorisen asteikon mukaan (UPDRS-asteikolla määritettiin 3-kohtainen "non-inferiority"-marginaali).

Suhteutettu keskimääräinen ero Requip Depot -depottablettien ja Requip kalvopäällysteisten tablettien välillä tutkimuksen päätetapahtuman suhteen oli $-0,7$ pistettä (95 % CI: $[-1,51; 0,10]$, $p = 0,0842$).

Kun lääkitys vaihdettiin yön yli vastaavaan määrään toista tablettimuotoa, haittavaikutusprofiilien välillä ei ollut eroa ja alle 3 %:lla potilaista annosta oli tarpeen muuttaa (kaikki muutokset olivat yhden annostason lisäyksiä. Yhdellekään potilaalle annosta ei tarvinnut pienentää.)

24 viikkoa kestänyt kaksoissokko-, plasebokontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa tutkittiin Requip Depot -depottabletteja Parkinson-potilailla, joilla levodopa ei pitänyt oireita hallinnassa, osoitti, että Requip Depot oli kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, muutos alkutilanteen hereilläoloajan "off"-ajassa (painotettu keskimääräinen ero hoitojen välillä oli $-1,7$ tuntia (95 % CI: $[-2,34; -1,09]$), $p < 0,0001$). Tätä tulosta tukivat toissijaisten tehokkuusparametrien tulokset: muutos kokonaishereilläoloajan "on"-ajassa ($+1,7$ tuntia (95 % CI: $[1,06; 2,33]$, $p < 0,0001$) ja kokonaishereilläoloajan "on"-ajassa ilman hankalia dyskinesioita ($+1,5$ tuntia (95 % CI: $[0,85; 2,13]$, $p < 0,0001$). Ja mikä on tärkeää, potilaiden päiväkirjakortit tai UPDRS-tiedot eivät osoittaneet lainkaan lisäystä lähtötilanteeseen "on"-ajassa, johon liittyy hankalia dyskinesioita.

Tutkimus ropinirolin vaikutuksista sydämen repolarisaatioon

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla suoritettiin perusteellinen QT-aikaa mittaava tutkimus. Tutkimuksessa annettiin 0,5, 1, 2 ja 4 mg ropinioliannoksia kalvopäällysteisinä tabletteina (tavallisina tabletteina) kerran vuorokaudessa. QT-aika piteni eniten 1 mg:n annoksella 3,46 millisekuntia (pistearvio) verrattuna plaseboon. Yksisuuntaisen testin 95 %:n luottamusvälin yläraja suurimmalle keskimääräiselle vaikutukselle oli alle 7,5 millisekuntia. Suurempien ropinioliannosten vaikutuksia ei ole tutkittu systemaattisesti.

Olemassa oleva kliininen tieto perusteellisesta ropinirolin QT-vaikutuksia selvittävästä tutkimuksesta ei viittaa QT-ajan pidentymisriskiin enimmillään 4 mg/vrk-annoksilla. QT-ajan pidentymisen vaaraa ei kuitenkaan voida sulkea pois, koska perusteellisia QT-tutkimuksia enimmillään 24 mg/vrk -annoksilla ei ole tehty.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ropinirolin biologinen hyötyosuus on noin 50 % (36–57 %). Kun ropinirolidepottabletti on otettu suun kautta, pitoisuudet plasmassa nousevat hitaasti. Keskimääräinen (mediaani) aika C_{max} :iin on yleensä 6–10 tuntia.

Ropinirolin vakaata tilaa selvittävässä tutkimuksessa, jossa 25 Parkinson-potilasta sai 12 mg ropiniolia kerran vuorokaudessa depottabletteina, runsasrasvainen ateria lisäsi systeemistä altistusta ropinirolille: AUC kasvoi 20 %, C_{max} nousi 44 % ja T_{max} saavutettiin 3,0 tuntia myöhemmin. Näillä muutoksilla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä (esim. haittojen lisääntymisenä).

Ropinirolidepottableteilla ja (tavallisilla) kalvopäällysteisillä tableteilla saavutetaan samanlainen systeeminen altistus ropinirolille, kun vuorokausiannos on sama.

Jakautuminen

Ropinirolin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (10–40 %). Koska ropinioli on erittäin lipofiilinen, sen jakautumistilavuus on suuri (noin 7 l/kg).

Biotransformaatio

CYP 1A2 vastaa pääosin ropinirolin metaboliasta. Ropinirolin metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Tärkein metaboliitti on vähintään 100 kertaa vähemmän potenti kuin ropiniroli dopaminergistä tehoa mittaavissa eläinmalleissa.

Eliminaatio

Ropiniroli puhdistuu systeemisestä kierrosta siten, että sen puoliintumisaika on keskimäärin noin kuusi tuntia. Systeemisen altistuksen kasvu (C_{max} ja AUC) on terapeuttisilla annostasoilla jokseenkin annosriippuvaista. Ropinirolin puhdistumassa ei ole havaittavissa eroja yksittäisannoksen tai toistuvien annosten jälkeen. Farmakokineettiset parametrit ovat vaihdelleet laajasti yksilöiden välillä. Kun ropinirolidepottableteilla on saavutettu vakaa tila, yksilöiden välinen ero C_{max} -arvoissa oli 30–55 % ja AUC:ssä 40–70 %.

Munuaisten vajaatoiminta

Ropinirolin farmakokinetiikan ei ole havaittu olevan muista poikkeavaa lievistä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka käyvät säännöllisesti dialyysissä, oraalisen ropinirolin puhdistuma on noin 30 % hitaampaa. Metaboliittien SKF-104557 ja SKF-89124 puhdistumat laskivat myös noin 80 % ja 60 %. Sen vuoksi suurin annos Parkinsonin taudin hoitoon näille potilaille on korkeintaan 18 mg/vrk (ks. kohta 4.2).

Raskaus

Raskauden aikaisten fysiologisten muutosten (sisältäen alentuneen CYP 1A2 -aktiivisuuden) arvioidaan vähitellen lisäävän äidin systeemistä altistusta ropinirolille (ks. kohta 4.6.).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin vaikutuksia implantaatioon. Tämä johtui ropinirolin prolaktiinipitoisuutta alentavasta vaikutuksesta. On huomioitavaa, että prolaktiini ei vaikuta oleellisesti implantaatioon ihmisillä.

Ropinirolin antaminen tiineille rotille emolle toksisina annoksina alensi sikiöiden painoa tasolla 60 mg/kg/vrk (rottien AUC-arvojen keskiarvo noin kaksinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella), lisäsi sikiöiden kuolemia tasolla 90 mg/kg/vrk (AUC noin kolminkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) ja varpaiden epämuodostumia tasolla 150 mg/kg/vrk (AUC noin viisinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella). Tasolla 120 mg/kg/vrk (AUC noin nelinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) rotalla ei todettu viitteitä teratogeenisuudesta eikä kaniinilla vaikutuksesta organogeneesiin, kun ropinirolia annettiin yksinään 20 mg/kg (9,5-kertaa ihmisen C_{max} -keskiarvo ihmisille suositellulla enimmäisannoksella). Kuitenkin, ropinirolin annostelu kaniineille annoksella 10 mg/kg (4,8-kertaa ihmisen C_{max} -keskiarvo ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) aiheutti yhdessä oraalisen levodopan kanssa enemmän ja vaikeampia varpaiden epämuodostumia kuin levodopa yksinään.

Toksikologia

Toksikologiaprofiili määräytyy pääasiassa ropinirolin farmakologisen vaikutuksen mukaan: käyttäytymismuutokset, hypoprolaktinemia, verenpaineen lasku ja sykkeen hidastuminen, ptoosi ja salivaatio. Ainoastaan albiinorotilla havaittiin retinan degeneraatiota pitkäaikaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin suuria annoksia (50 mg/kg/vrk), todennäköisesti liittyen lisääntyneeseen valoaltistukseen.

Genotoksisuus

Genotoksisuutta ei havaittu tavanomaisissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimussarjoissa.

Karsinogeenisuus

Kaksivuotisissa tutkimuksissa hiirellä ja rotalla 50 mg/kg/vrk:n enimmäisannoksilla hiirellä ei esiintynyt viitteitä karsinogeenisuudesta. Rotalla ainoat ropiniroliin liittyvät kasvaimet olivat ropinirolin hypoprolaktinemiavaikutuksen aiheuttamat Leydigin soluhyperplasia ja kivesadenooma. Näitä leesioita pidetään lajispesifisinä eivätkä ne ole riski ropinirolin kliinisessä käytössä.

Turvallisuusfarmakologia

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että ropiniroli estää hERG-välitteisiä virtoja. IC₅₀ on 5-kertainen verrattuna odotettavissa olevaan maksimipitoisuuteen plasmassa potilailla, jotka saavat korkeimpia suositeltuja annoksia (24 mg/vrk), ks. kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Depottablettien ydin: hypromelloosi, hydrattu risiiniöljy, karmelloosinatrium, povidoni, maltodekstriini, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, mannitoli (E421), keltainen rautaoksidi (E172), glyserolidibehenaatti.

Requip Depot 2 mg depottabletit:

Kalvopäällys: Opadry vaaleanpunainen OY-S-24900 (hypromelloosi, keltainen rautaoksidi [E172], titaanidioksidi [E171], makrogoli 400, punainen rautaoksidi [E172]).

Requip Depot 4 mg depottabletit:

Kalvopäällys: Opadry vaaleanruskea OY-27207 (hypromelloosi, titaanidioksidi [E171], makrogoli 400, paraoranssi FCF alumiinilakka [E110], indigokarmiinalumiinilakka [E132]).

Requip Depot 8 mg depottabletit:

Kalvopäällys: Opadry punainen 03B25227 (hypromelloosi, keltainen rautaoksidi [E172], titaanidioksidi [E171], musta rautaoksidi [E172], makrogoli 400, punainen rautaoksidi [E172]).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Requip Depot 2 mg depottabletit: 2 vuotta.

Requip Depot 4 mg ja 8 mg depottabletit: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Requip Depot 2 mg depottabletit:

28, 42 tai 84 depottablettia läpipainopakkauksissa (PVC/PE/PVdC/alumiini/paperi).

Requip Depot 4 mg depottabletit:

28 tai 84 depottablettia läpipainopakkauksissa (PVC/PE/PVdC/alumiini/paperi).

Requip Depot 8 mg depottabletit

28 tai 84 depottablettia läpipainopakkauksissa (PVC/PE/PVdC/alumiini/paperi).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy

PL 24

02231 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Requip Depot 2 mg depottabletit: 23934

Requip Depot 4 mg depottabletit: 23936

Requip Depot 8 mg depottabletit: 23937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.1.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.03.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2019