

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(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 44,0 mg laktoosia.

Yksi Requip Depot 4 mg depottabletti sisältää ropinirolihydrokloridia vastaten 4 mg ropinirolia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 41,8 mg laktoosia, 1,24 mg sunset yellow FCF (E110) -väriainetta.

Yksi Requip Depot 8 mg depottabletti sisältää ropinirolihydrokloridia vastaten 8 mg ropinirolia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 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. Terapeuttista 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. Ropinirolin depottablettien 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, ropinirolihoidon 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).

Lapset ja nuoret

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 kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (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

Uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiset

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.

Psykiatriset tai psykoottiset sairaudet

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.

Mania

Potilaita on seurattava säännöllisesti manian kehittymisen varalta. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että Requip Depot -valmisteen käyttäjille voi ilmaantua manian oireita yhdessä hillitsemishäiriöiden oireiden kanssa tai ilman. Jos tällaisia oireita ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista asteittain.

Neuroleptioireyhtymä

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

Nopea kulkeutuminen maha-suolikanavan läpi

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.

Hypotensio

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

Dopamiiniagonistien lopetusoireyhtymä (DAWS)

Dopamiiniagonistien lopetusoireyhtymää on ilmoitettu dopamiiniagonistien, myös ropinirolin, käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kun Parkinsonin tautia sairastavan potilaan hoito lopetetaan, ropiniroliannosta on pienennettävä vähitellen (ks. kohta 4.2). Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että dopamiiniagonistien lopetusoireyhtymän riski saattaa olla suurempi, jos potilaalla on hillitsemishäiriöitä tai potilas käyttää suurta vuorokausiannosta ja/tai suuria kumulatiivisia annoksia dopamiiniagonistia. Vieroitusoireita voivat olla mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, väsymys, hikoilu ja kipu. Oireet eivät reagoi levodopaan. Potilaille on kerrottava mahdollisista vieroitusoireista ennen ropiniroliannoksen pienentämistä ja hoidon lopettamista. Potilaita on seurattava tarkasti annoksen pienentämisen ja hoidon lopettamisen yhteydessä. Jos vieroitusoireet ovat vaikeita ja/tai pitkittyvät, voidaan harkita ropinirolin antoa uudelleen väliaikaisesti pienimmällä tehokkaalla annoksella.

Hallusinaatiot

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

Apuaineet

Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sunset yellow -väriaine

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

Natrium

Yksi Requip Depot -depottabletti (2, 4 ja 8 mg) sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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, ropinirolihoidon voidaan aloittaa normaaliin tapaan. Ropinirolinannosta 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) farmakokinetiikassa.

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 antagonisteja, 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 toimiiin, 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 yhdistelmähoitossa 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>Psyykkiset häiriöt</i>		
Yleinen	Hallusinaatiot	
		Sekavuus
Melko harvinainen	Psykoottiset reaktiot (muut kuin hallusinaatiot), mukaan lukien delirium, harhaluulot ja paranoia.	
Tuntematon	Impulssikontrollin häiriöt: pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, yliseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä dopamiiniagonisteilla hoidetuilla potilailla, mukaan lukien Requip Depot-valmiste (ks. kohta 4.4).	
	Mania (ks. kohta 4.4)	
	Aggressiivisuus*	
	Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleinen	Uneliaisuus	Uneliaisuus**
	Pyörtäminen	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>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Melko harvinainen	Hikka	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi	Pahoinvointi****
Yleinen	Ummetus, närästys	
	oksentelu, vatsakivut	
<i>Maksa ja sappi</i>		
Tuntematon	Maksareaktiot, lähinnä maksaentsyymiarvojen nousu	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Tuntematon	Spontaani peniksen erektio	
<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 lääkevalmisteiden 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 kolmijaksoinen "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 (tavallisia 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 Farmakokinetiikka

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 potentti 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 lievästä 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], indigokarmiiniaalumiinilakka [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 pakkaus koko (pakkauskootti)

Requip Depot 2 mg depottabletit:

28 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 pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy
Porkkalankatu 20 A
00180 Helsinki

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

18.8.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Requip Depot 2 mg depottabletter
Requip Depot 4 mg depottabletter
Requip Depot 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Requip Depot 2 mg depottablett innehåller ropinirolhydroklorid motsvarande 2 mg ropinirol.
Hjälpämne(n) med känd effekt
En tablett innehåller 44,0 mg laktos.

Varje Requip Depot 4 mg depottablett innehåller ropinirolhydroklorid motsvarande 4 mg ropinirol.
Hjälpämne(n) med känd effekt
En tablett innehåller 41,8 mg laktos, 1,24 mg para-orange FCF (E110) färgämne.

Varje Requip Depot 8 mg depottablett innehåller ropinirolhydroklorid motsvarande 8 mg ropinirol.
Hjälpämne(n) med känd effekt
En tablett innehåller 37,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Requip Depot 2 mg depottabletter är rosa, kapselformade, filmdragerade och märkta "GS" på ena sidan och "3V2" på den andra.

Requip Depot 4 mg depottabletter är ljusbruna, kapselformade, filmdragerade och märkta "GS" på ena sidan och "WXG" på den andra.

Requip Depot 8 mg depottabletter är röda, kapselformade, filmdragerade och märkta "GS" på ena sidan och "5CC" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid Parkinsons sjukdom:

- som monoterapi i tidig fas för att senarelägga levodopabehandling
- i kombination med levodopa i senare stadier av sjukdomen när effekten av levodopa avtar eller varierar och fluktuationer i effekten förekommer ("end of dose" eller "on-off" fluktuationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Vuxna

Individuell gradvis dositering med hänsyn till effekt och tolerans. Requip Depot depottabletter ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Requip Depot depottabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

Behandlingsstart

Startdosen av Requip Depot depottabletter är 2 mg en gång dagligen den första veckan, dosen ökas till 4 mg en gång dagligen från den andra behandlingsveckan. Behandlingssvar kan ses vid dosen 4 mg ropinirol depottabletter en gång dagligen.

Patienter som påbörjar behandlingen med en dos på 2 mg/dag av ropinirol depottabletter och som får biverkningar som de inte tolererar, kan må bättre av att byta till behandling med (vanliga) filmdragerade tabletter och en lägre daglig dos, uppdelad på tre lika stora doser.

Behandlingsprogram

Patienterna ska få den lägsta dosen av ropinirol depottabletter som ger symtomatisk kontroll.

Om fullgod symtomkontroll inte uppnås eller inte kan upprätthållas vid dosen 4 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter kan dygnsdosen ökas med 2 mg per vecka eller med längre intervall upp till dosen 8 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter.

Om fullgod symtomkontroll fortfarande inte uppnås eller inte kan upprätthållas vid dosen 8 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter kan den dagliga dosen ökas med 2–4 mg med två veckors mellanrum eller med längre intervall. Den maximala dagliga dosen av ropinirol depottabletter är 24 mg.

Det rekommenderas att det minsta antalet ropinirol depottabletter som behövs för att uppnå den önskvärda dosen skrivs ut till patienterna och med den högsta tillgängliga styrkan på ropinirol depottabletterna.

Om behandlingen avbryts i en dag eller mer ska ny dositering övervägas (se ovan).

När Requip Depot depottabletter ges som tilläggsbehandling till levodopa kan dosen av levodopa eventuellt gradvis minskas enligt det kliniska svaret. I kliniska prövningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 30 % hos patienter som fick Requip Depot depottabletter som tilläggsbehandling. Vid avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda vid kombinationsbehandling med levodopa under dositeringsfasen för Requip Depot depottabletter. Kliniska prövningar har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi (se avsnitt 4.8).

Vid övergång från behandling med en annan dopaminagonist till ropinirol ska rekommendationerna beträffande utsättning från innehavaren av godkännandet för försäljning följas innan behandling med ropinirol påbörjas.

I likhet med andra dopaminagonister ska ropinirol utsättas gradvis genom att minska den dagliga dosen under en veckas tid (se avsnitt 4.4).

Övergång från Requip filmdragerade tabletter till Requip Depot depottabletter

Patienten kan övergå direkt från Requip filmdragerade tabletter till Requip Depot depottabletter. Dosen av Requip Depot depottabletter ska baseras på patientens totala dagliga dos av Requip filmdragerade tabletter. Tabellen nedan visar de rekommenderade doserna av Requip Depot depottabletter för patienter som övergår från Requip filmdragerade tabletter:

Övergång från Requip filmdragerade tabletter till Requip Depot depottabletter:

Requip filmdragerade tabletter dygnsdos (mg)	Requip Depot dygnsdos (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

Efter övergång till Requip Depot depottabletter kan dosen justeras beroende på det terapeutiska svaret (se ovan: "Behandlingsstart" och "Behandlingsprogram").

Barn och unga

Requip Depot depottabletter rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre

Patienter 65 år eller äldre har en reducerad utsöndring av ropinirol med ungefär 15 %. Även om en dosjustering inte krävs ska ropinirol-dosen titreras individuellt tills optimalt kliniskt svar har uppnåtts. Hos patienter över 75 år kan långsammare dositering vid behandlingsstarten övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min) har ingen förändrad utsöndring av ropinirol observerats, vilket visar att någon dosjustering inte behövs för dessa patienter.

En studie av användningen av ropinirol hos patienter med njursvikt i slutstadiet (dialyspatienter) har visat att följande dosjustering krävs i denna patientgrupp: startdosen av Requip Depot ska vara 2 mg en gång dagligen. Ytterligare doshöjningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av Requip Depot är 18 mg/dag hos patienter som får regelbunden dialys. Kompletterande doser efter dialys krävs inte (se avsnitt 5.2).

Användningen av ropinirol hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) som inte får regelbunden dialys, har inte undersökts.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) utan regelbunden dialys.
- Nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnighet och plötsliga sömnattacker

Behandling med ropinirol har varit förenat med sömnighet och plötsliga sömnattacker, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan att man är medveten om det och utan förvarning, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienterna ska informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnighet och/eller plötsliga

sömnattacker ska inte framföra fordon eller hantera maskiner. Dessutom ska en minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Psykiska eller psykotiska störningar

Patienter med svåra psykiska eller psykotiska störningar eller med sådan sjukdomshistoria ska inte behandlas med dopaminagonister om inte de eventuella fördelarna överväger riskerna.

Störd impuls kontroll

Patienterna ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienterna och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Requip Depot. Dosreduktion/gradvis utsättning ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Mani

Patienterna ska regelbundet kontrolleras för utveckling av mani. Patienterna och deras vårdare ska uppmärksammas på att symtom på mani kan uppträda tillsammans med eller utan störd impuls kontroll hos patienter som behandlas med Requip Depot. Dosreduktion/gradvis utsättning ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling. Nedtrappning av behandlingen rekommenderas därför (se avsnitt 4.2).

Snabb gastrointestinal passage

Requip Depot depottabletter är designade för att frisätta läkemedel under en 24-timmarsperiod. Om snabb gastrointestinal passage förekommer finns det en risk för ofullständig frisättning av läkemedel och att läkemedelsrester går ut med avföringen.

Hypotension

På grund av risken för hypotension rekommenderas det att blodtrycket kontrolleras framförallt i början av behandlingen hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (speciellt hjärtinsufficiens).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, inklusive ropinirol (se avsnitt 4.8). Vid utsättning av behandling hos patienter med Parkinsons sjukdom ska ropinirol trappas ned (se avsnitt 4.2).

Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll och de som får hög daglig dos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa större risk att utveckla DAWS.

Utsättningssymtom kan inkludera apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan ropinirol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om potentiella utsättningssymtom. Patienterna ska följas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av ropinirol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

Hallucinationer

Hallucinationer är en känd biverkning av behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna ska informeras om att hallucinationer kan förekomma.

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Färgämnet para-orange

Requip Depot 4 mg depottabletter innehåller azofärgämnet para-orange FCF (E 110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natrium

En depottablett av Requip Depot (2, 4 och 8 mg) innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mellan ropinirol och levodopa eller domperidon finns det ingen farmakokinetisk interaktion som skulle kräva dosjustering av dessa läkemedel.

Neuroleptika och andra centralt aktiva dopaminantagonister, såsom sulpirid eller metoklopramid, kan minska effekten av ropinirol och därför ska samtidig användning av dessa läkemedel undvikas.

Förhöjd plasmakoncentration av ropinirol har observerats hos patienter som behandlats med höga doser östrogen. Hos patienter som redan får hormonell substitutionsbehandling kan behandling med ropinirol påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsbehandling avbryts eller påbörjas under behandling med ropinirol kan det bli nödvändigt att justera ropinirol-dosen beroende på det kliniska svaret.

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzymet CYP 1A2. En farmakokinetisk studie (med en dos av vanliga filmdragerade tabletter på 2 mg ropinirol tre gånger dagligen) hos patienter med Parkinsons sjukdom visade att ciprofloxacin ökade C_{max} och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %, med potentiell risk för biverkningar. Hos patienter som får ropinirol kan dosen därför behöva justeras då andra läkemedel som är kända hämmare av CYP 1A2, t.ex. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller sätts ut.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (med en dos av vanliga filmdragerade tabletter på 2 mg ropinirol tre gånger dagligen) och teofyllin, ett substrat för CYP 1A2, hos patienter med Parkinsons sjukdom, sågs ingen förändring av farmakokinetiska parametrar varken för ropinirol eller för teofyllin.

Det är känt att rökning inducerar CYP 1A2 metabolism, därför kan dosen behöva justeras hos patienter som börjar eller slutar röka under behandlingen med ropinirol.

Hos patienter som fått vitamin K-antagonister och ropinirol i kombination har fall av obalanserad INR rapporterats. Ökad klinisk och biologisk övervakning (INR) är befogad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ropinirol saknas. Ropinirolhalterna kan öka gradvis under graviditeten (se avsnitt 5.2).

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eftersom den potentiella risken för människa är okänd rekommenderas det att inte använda ropinirol under graviditet om inte den potentiella fördelen för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Ropinirol och dess metaboliter har visat sig överföras till mjölken hos digivande råttor. Det är okänt om ropinirol och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ropinirol bör inte användas av ammande mödrar eftersom det kan hämma laktationen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av ropinirol på fertilitet hos människa. I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation, men inga effekter sågs på hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker ska rådas att avstå från att framföra fordon eller utföra andra aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan försätta dem själva eller andra i risk för allvarlig skada eller livsfara (t.ex. vid hantering av maskiner), tills dess att sömnattackerna och sömnheten har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna anges nedan enligt organsystem och frekvens. Det har noterats om dessa biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar som monoterapi eller kombinationsbehandling med levodopa.

Följande frekvenskategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats med antingen Requip Depot depottabletter (långsam frisättning av läkemedel) eller Requip tabletter (omedelbar frisättning av läkemedel) i kliniska prövningar vid Parkinsons sjukdom i doser upp till 24 mg/dag eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

	Monoterapi	Kombinationsbehandling
<i>Immunsystemet</i>		
Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner (bl.a. urtikaria, angioödem, utslag, klåda)	
<i>Psykiska störningar</i>		
Vanliga	Hallucinationer	
		Konfusion
Mindre vanliga	Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) inklusive delirium, vanföreställningar och paranoia.	
Ingen känd frekvens	Störd impuls kontroll: patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive Requip Depot (se avsnitt 4.4).	
	Mani (se avsnitt 4.4)	
	Aggressivitet*	
	Dopaminergt dysregleringssyndrom	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Mycket vanliga	Sömnighet	Sömnighet**
	Svimmelhet	Dyskinesi***
Vanliga	Yrsel (inklusive vertigo), plötsligt insomnande	
Mindre vanliga	Överdriven sömnighet dagtid	
<i>Blodkärl</i>		
Vanliga		Postural hypotension, hypotension
Mindre vanliga	Postural hypotension, hypotension	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Mindre vanliga	Hicka	
<i>Magtarmkanalen</i>		
Mycket vanliga	Illamående	Illamående****
Vanliga	Förstoppning, halsbränna	
	Kräkningar, buksmärta	
<i>Lever och gallvägar</i>		
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan, framförallt förhöjda leverenzymvärden	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
Ingen känd frekvens	Spontan penil erektion	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		

Vanliga	Perifera ödem	
	Benödem	
Ingen känd frekvens	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta. *****	

**Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner så väl som impulssymtom.*

***Sömnighet har rapporterats som mycket vanlig i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med direktfrisättande tabletter och som vanlig i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med depottabletter.*

****Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda under den initiala titreringen av ropinirol. Kliniska prövningar har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen på dyskinesi (se avsnitt 4.2).*

*****Illamående har rapporterats som mycket vanligt i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med direktfrisättande tabletter och som vanligt i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med depottabletter.*

******Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).*

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtomen på överdosering med ropinirol är relaterade till den dopaminerga aktiviteten. Dessa symtom kan lindras genom adekvat behandling med dopaminantagonister såsom neuroleptika eller metoklopramid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: dopaminagonist, ATC-kod: N04BC04

Verkningsmekanism

Ropinirol är en icke-ergolin D2-/D3-dopaminagonist som stimulerar striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol lindrar dopaminbristen som karaktäriserar Parkinsons sjukdom genom att stimulera striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol verkar på hypotalamus och hypofysen och hämmar prolaktinutsöndringen.

Klinisk effekt

En 36-veckors, dubbelblind crossoverstudie med tre perioder, i monoterapi, på 161 patienter med Parkinsons sjukdom i tidig fas visade att Requip Depot depottabletter och Requip filmdragerade

(vanliga) tabletter var likvärdiga när det gällde primär endpoint, förändring från baslinje av behandlingen enligt Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score (en 3-punktsmarginal för "non-inferiority" definierades på UPDRS motor score). Den justerade medelskillnaden mellan Requip Depot depottabletter och Requip filmdragerade (vanliga) tabletter vid studiens endpoint var -0,7 poäng (95 % CI: [-1,51; 0,10], $p = 0,0842$).

Efter direkt byte till en liknande dos av den alternativa tablettformuleringen fanns ingen skillnad i biverkningsprofilen och färre än 3 % av patienterna krävde en dosjustering (alla dosjusteringar var ökning med en dosnivå. Ingen patient krävde en dosminskning).

En 24-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie av Requip Depot depottabletter hos patienter med Parkinsons sjukdom som inte optimalt kontrollerades med levodopa visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlägsenhet över placebo på den primära endpointen, ändring från baslinje av "off" under vaken tid (justerad genomsnittlig skillnad mellan behandlingarna - 1,7 timmar (95 % CI: [-2,34; -1,09]), $p < 0,0001$). Detta bekräftades av sekundära effektivitetsparametrar för ändring från baslinje av total vaken tid "on" (+1,7 timmar (95 % CI: [1,06; 2,33]), $p < 0,0001$) och total vaken tid "on" utan besvärliga dyskinesier (+1,5 timmar (95 % CI: [0,85; 2,13]), $p < 0,0001$). Att notera: det fanns inga tecken på en ökning från baslinje i vaken tid "on" med besvärliga dyskinesier vare sig från dagboksdata eller från UPDRS-posterna.

Undersökning av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

En ingående QT-studie på friska frivilliga män och kvinnor som fick doser på 0,5; 1; 2 och 4 mg ropinirol filmdragerade (vanliga) tabletter en gång dagligen visade en maximal ökning av QT-intervallens duration vid 1 mg på 3,46 millisekunder (point estimate) jämfört med placebo. Den övre gränsen av det ensidiga konfidensintervallet 95 % för den största medeleffekten var mindre än 7,5 millisekunder. Effekten av ropinirol vid högre doser har inte systematiskt utvärderats.

Tillgängliga kliniska data från en ingående QT-studie tyder inte på någon risk för QT-förlängning vid ropinirol doser upp till 4 mg/dag. En risk för QT-förlängning kan inte uteslutas eftersom ingen ingående QT-studie av doser upp till 24 mg/dag har utförts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för ropinirol är cirka 50 % (36–57 %). Efter oral tillförsel av ropinirol depottabletter ökar plasmakoncentrationerna långsamt, varvid mediantiden till C_{max} i allmänhet är 6–10 timmar.

I en undersökning av steady-state fick 25 patienter med Parkinsons sjukdom 12 mg ropinirol depottabletter en gång dagligen. En måltid med högt fettinnehåll ökade den systemiska exponeringen för ropinirol med i genomsnitt 20 % för AUC och 44 % för C_{max} . T_{max} fördröjdes med 3 timmar. Dessa förändringar har sannolikt ingen klinisk relevans (t.ex. ökad incidens av biverkningar).

Den systemiska exponeringen för ropinirol är jämförbar för ropinirol depottabletter och ropinirol filmdragerade (vanliga) tabletter baserat på samma dagliga dos.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ropinirol är låg (10–40 %). I enlighet med dess höga lipofilitet har ropinirol en stor distributionsvolym (ca 7 liter/kg).

Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner via CYP 1A2-metabolism och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Huvudmetaboliten är åtminstone 100 gånger mindre potent än ropinirol vad beträffar den dopaminerga aktiviteten testad i djurmodeller.

Eliminering

Ropinirol elimineras från den systemiska cirkulationen med en genomsnittlig halveringstid på omkring 6 timmar. Ökningen av systemisk exponering (C_{max} och AUC) för ropinirol är ungefär proportionell över det terapeutiska doseringsintervallet. Ingen förändring av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepade orala tillförelser. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats. Efter steady-state-tillförelse av ropinirol depottabletter var den interindividuella variabiliteten för C_{max} 30–55 % och för AUC 40–70 %.

Njurfunktionsnedsättning

Hos patienter med Parkinsons sjukdom och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion har inga förändringar i farmakokinetiken för ropinirol observerats.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet och regelbunden hemodialys är oral clearance för ropinirol reducerat med ungefär 30 %. Oral clearance av metaboliterna SKF-104557 och SKF-89124 var också reducerat med ungefär 80 % respektive 60 %. Därför är den rekommenderade maximala dosen begränsad till 18 mg/dag hos dessa patienter med Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2).

Graviditet

Fysiologiska förändringar under graviditeten (inklusive minskad CYP 1A2-aktivitet) förväntas gradvis leda till en ökad systemisk exponering av ropinirol för modern (se även avsnitt 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation på grund av ropinirols prolaktinsänkande effekt. Det bör noteras att prolaktin inte är nödvändigt för implantation hos människan.

Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i doser som var toxiska för modern resulterade i minskad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittligt AUC hos råttor ungefär 2 gånger högsta AUC vid maximal rekommenderad humandosis [MRHD]), ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger högsta AUC vid MRHD) och missbildningar av tår vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger högsta AUC vid MRHD). Inga teratogena effekter kunde ses hos råttor vid 120 mg/kg/dag (AUC ungefär 4 gånger högsta AUC vid MRHD) och ingen påverkan på organogenesen hos kanin när ropinirol administrerades ensamt vid 20 mg/kg (9,5 gånger genomsnittligt humant C_{max} vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (4,8 gånger genomsnittligt human C_{max} vid MRHD) administrerat till kaniner i kombination med oralt levodopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av tår än enbart levodopa.

Allmän toxicitet

Toxicitetsprofilen bestäms i huvudsak av ropinirols farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation. Endast hos albinoråttor har näthinne degenerering observerats i en långtidsstudie med höga doser (50 mg/kg/dag) och var förmodligen relaterad till en ökad ljusexponering.

Genotoxicitet

Genotoxicitet har inte observerats i de sedvanliga *in vitro*- och *in vivo*-testerna.

Karcinogenicitet

Tvååriga studier på möss och råttor med maximala doser på 50 mg/kg/dag visade inga tecken på karcinogenicitet hos möss. De enda ropinirolrelaterade tumörerna hos råttor var Leydigcellhyperplasi och testikeladenom orsakade av ropinirols prolaktinhämmande effekt. Dessa skador är att betrakta som artspecifika fenomen och utgör ingen risk vid klinisk användning av ropinirol.

Säkerhetsfarmakologi

In vitro-studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC₅₀ är 5-faldigt högre än den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (24 mg/dag), se avsnitt 5.1.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Depottablettkärnan: hypromellos, hydrerad ricinolja, karmellosnatrium, povidon, maltodextrin, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, mannitol (E421), gul järnoxid (E172), glyceroldibehenat.

Requip Depot 2 mg depottabletter:

Filmdragering: OPADRY rosa OY-S-24900 (hypromellos, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), makrogol 400, röd järnoxid (E172)).

Requip Depot 4 mg depottabletter:

Filmdragering: OPADRY ljusbrun OY-27207 (hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400, para-orange FCF Aluminium Lake (E110), indigokarmin Aluminium Lake (E132)).

Requip Depot 8 mg depottabletter:

Filmdragering: OPADRY röd 03B25227 (hypromellos, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), svart järnoxid (E172), makrogol 400, röd järnoxid (E172)).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Requip Depot 2 mg depottabletter: 2 år.

Requip Depot 4 mg 8 mg depottabletter: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Requip Depot 2 mg depottabletter:

28 eller 84 depottabletter i blisterförpackningar (PVC/PE/PVdC/aluminium/papper).

Requip Depot 4 mg depottabletter:

28 eller 84 depottabletter i blisterförpackningar (PVC/PE/PVdC/aluminium/papper).

Requip Depot 8 mg depottabletter

28 eller 84 depottabletter i blisterförpackningar (PVC/PE/PVdC/aluminium/papper).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy
Porkalagatan 20 A
00180 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Requip Depot 2 mg depottabletter: 23934
Requip Depot 4 mg depottabletter: 23936
Requip Depot 8 mg depottabletter: 23937

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.1.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 8.3.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.8.2023