

PREPARATOMTALE (SPC)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Requip Depot 2 mg, 4 mg og 8 mg, depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder ropinirolhydroklorid tilsvarende 2 mg, 4 mg eller 8 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

2 mg: Hver depottablett inneholder 44,0 mg laktose

4 mg: Hver depottablett inneholder 41,8 mg laktose og 1,24 mg paraoransje (E110)

8 mg: Hver depottablett inneholder 37,5 mg laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

2 mg: Rosa, kapselformet, filmdrasjert, merket "GS" på den ene siden og "3V2" på den andre.

4 mg: Lysebrun, kapselformet, filmdrasjert, merket "GS" på den ene siden og "WXG" på den andre.

8 mg: Rød, kapselformet, filmdrasjert, merket "GS" på den ene siden og "5CC" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av Parkinsons sykdom enten alene eller i kombinasjon med L-dopa / dekarboksylasehemmer hos pasienter som ikke kan stabiliseres med L-dopa / dekarboksylasehemmer, spesielt pasienter med "on-off"-fluktuasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oral bruk.

Voksne

Individuell dosetitrering i henhold til effekt og toleranse anbefales. Depottablettene bør tas én gang daglig, og på samme tidspunkt hver dag. Kan tas med eller uten mat.

Depottablettene skal svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Dersom pasienten opplever ubehagelig søvnighet, skal dosen titreres ned. Dette gjelder uansett dosenivå. Ved andre bivirkninger har det vist seg at en ned-titrering av dosen etterfulgt av en gradvis opp-titrering kan være gunstig.

Titrering ved behandlingsstart

Startdose er 2 mg en gang daglig den første uken, dosen bør deretter økes til 4 mg en gang daglig fra andre uke av behandlingen. Terapeutisk respons kan oppnås med 4 mg en gang daglig.

Behandlingsregime

Pasientene bør behandles med lavest mulig dose som gir symptomatisk kontroll.

Dersom ikke fullgod symptomatisk kontroll oppnås eller ikke kan opprettholdes med 4 mg en gang daglig, kan den daglige dosen økes med 2 mg per uke eller med lengre intervaller til opptil 8 mg en gang daglig.

Dersom ikke fullgod symptomatisk kontroll oppnås eller ikke kan opprettholdes med 8 mg en gang daglig, kan den daglige doseringen økes med 2 mg med intervaller på 2 uker eller lengre. Den maksimale daglige dose Requip Depot er 24 mg.

Om behandlingen blir avbrutt i mer enn noen få dager, bør den gjenopptas ved dosetitrering som beskrevet ovenfor.

Bytte av legemiddelformulering fra Requip tabletter til Requip Depot depottabletter

Pasienter kan bytte fra Requip til Requip Depot påfølgende dag. Dosen av Requip Depot bør bestemmes ut i fra pasientens daglige dose Requip. Tabellen nedenfor viser anbefalt dose av Requip Depot for pasienter som bytter fra Requip:

Bytte av legemiddelformulering fra Requip tabletter til Requip Depot depottabletter

Daglig dose (mg) Requip tabletter	Daglig dose (mg) Requip Depot depottabletter
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 – 9	8
12	12
15 – 18	16
21	20
24	24

Etter at pasienten har byttet til ropinirol depottabletter, kan dosen justeres i henhold til terapeutisk respons (se avsnittene ovenfor "Behandlingsstart" og "Behandlingsregime").

Når ropinirol depottabletter gis som tilleggsbehandling til L-dopa, kan dosen av L-dopa reduseres gradvis i henhold til klinisk respons. I kliniske studier ble dosen av L-dopa redusert gradvis med ca 30 % hos pasienter som samtidig fikk ropinirol depottabletter.

Hos pasienter med langtkommet Parkinsons sykdom som bruker ropinirol samtidig med L-dopa kan dyskinesier forekomme ved innledende dosetitrering av ropinirol. Kliniske studier viste at en dosereduksjon av L-dopa kan bedre dyskinesien (se pkt. 4.8).

Ved overgang fra behandling med en annen dopaminagonist til ropinirol, skal produsentens retningslinjer for seponering følges før behandlingen med ropinirol igangsettes.

Ropinirol bør seponeres gradvis ved å redusere den daglige dosen over en ukes tid (se pkt.4.4).

Eldre pasienter

Ropinirolclearance avtar hos pasienter fra og med 65 år og oppover, men doseringen kan likevel titreres som vanlig. Selv om det ikke kreves dosejustering, skal ropiniroidosen titreres individuelt, under nøye overvåkning av tolerabiliteten, til man har oppnådd optimalt klinisk svar.

Barn og ungdom

Det er ingen erfaring hos barn under 18 år, og bruk av ropinirol er derfor ikke anbefalt.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30-50 ml/min).

En studie av ropinirol brukt hos pasienter med terminal nyresykdom (End Stage Renal Disease) (pasienter i hemodialyse) har vist at følgende dosejustering er nødvendig: Anbefalt initiell dose av Requip Depot er 2 mg daglig. Videre doseøkning bør baseres på tolerabilitet og effekt. Anbefalt maksimal dosering er 18 mg/dag hos pasienter som jevnlig hemodialyseres. Det er ikke nødvendig med supplerende doser etter hemodialyse (se pkt. 5.2).

Bruk av ropinirol hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), men som ikke jevnlig hemodialyseres, er ikke studert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ropinirol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min) uten jevnlig hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon.

Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatriske eller psykotiske sykdommer

Pasienter som har eller tidligere har hatt psykiske eller psykotiske sykdommer bør bare behandles med dopaminagonister hvis de potensielle fordelene er større enn risikoen.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer (spesielt ved koronarinsuffisiens) bør behandles med forsiktighet. Blodtrykks-overvåkning anbefales, spesielt ved behandlingsstart (på grunn av risikoen for postural hypotensjon).

Impulskontrollforstyrrelser og mani

Pasienter bør regelmessig monitoreres for utvikling av symptomer på redusert impulskontroll og mani. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at oppførsel som kan relateres til symptomer på svikt i impulskontroll og mani som patologisk spillegalskap, unormalt høy seksualdrift, hyperseksualitet, overdreven pengebruk, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter behandlet med dopaminerge midler, inkludert Requip Depot. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes dersom slike symptomer oppstår.

Malignt nevroleptikasyndrom

Symptomer på malignt nevroleptikasyndrom har blitt rapportert ved brå seponering av dopaminerg behandling. Det anbefales derfor gradvis nedtrapping av behandlingen (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist-abstinenssyndrom (DAWS)

Dopaminagonist-abstinenssyndrom har blitt rapportert med dopaminagonister, inkludert ropinirol (se pkt. 4.8). Ved seponering av behandlingen hos pasienter med Parkinson's sykdom, skal ropinirol trappes gradvis ned (se pkt. 4.2). En begrenset mengde data tyder på at pasienter med impulskontrollforstyrrelser og de som får høye daglige doser og/eller høye kumulative doser av dopaminagonister kan ha en høyere risiko for å utvikle dopaminagonist-abstinenssyndrom. Abstinenssymptomer kan inkludere apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerte som ikke responderer på levodopa. Før nedtrapping og seponering av ropinirol, skal pasienter bli informert om potensielle abstinenssymptomer. Pasienter skal følges opp nøye under nedtrapping og seponering av behandling. Ved alvorlige og/eller vedvarende symptomer, kan midlertidig readministrering av ropinirol ved den lavest effektive dosen vurderes.

Hallusinasjoner

Hallusinasjoner er en kjent bivirkning av dopaminagonister og levodopa. Pasienter bør informeres om at hallusinasjoner kan forekomme.

Søvninghet og episoder med søvnanfall

Ropinirol har blitt assosiert med søvnighet og tilfeller med plutselig søvnanfall, spesielt hos pasienter med Parkinsons sykdom. Plutselig søvnanfall under daglige aktiviteter, i noen tilfeller uten at pasienten er klar over det og uten forvarsel, har blitt rapportert (se 4.8 Bivirkninger). Pasienter må informeres om dette og anbefales om å vise forsiktighet ved bilkjøring og ved betjening av maskiner under behandling med ropinirol. Pasienter som har blitt søvnige og/eller hatt et tilfelle av plutselig søvnanfall må unngå bilkjøring og betjening av maskiner. For øvrig, kan det vurderes å redusere dosen eller avslutte behandlingen.

Hjelpestoffer

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Paraoransje

Fargestoffet paraoransje (E110), et av hjelpestoffene i Requip Depot 4 mg depottabletter, kan gi allergiske reaksjoner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som «natriumfritt».

Ropinirol depottabletter er konstruert for å frigi virkestoffet over en 24 timers periode. Rask gastrointestinal passasje kan medføre risiko for ufullstendig frigivelse av virkestoffet, og at en del av virkestoffet skilles ut med avføringen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke observert farmakokinetisk interaksjon mellom ropinirol og L-dopa eller domperidon som medfører behov for dosejustering av noen av disse legemidlene.

Forhøyet plasmakonsentrasjon av ropinirol har vært observert hos pasienter som behandles med høye østrogendoser. Hos pasienter som allerede er under hormonbehandling (HRT), kan behandling med ropinirol startes på vanlig måte. Det kan imidlertid bli nødvendig å justere ropiniroldosen i samsvar med den kliniske responsen dersom HRT stanses eller introduseres under behandling med ropinirol.

Ropinirol metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie på pasienter med Parkinsons sykdom viste at C_{maks} og AUC (areal under kurven) for ropinirol økte med henholdsvis 60 % og 84 % ved samtidig inntak av ciprofloksacin. Hos pasienter som får ropinirol kan det derfor være nødvendig å justere ropiniroldosen når det introduseres eller seponeres legemidler som hemmer CYP1A2. Eksempler på slike legemidler er ciprofloksacin, enoksacin, cimetidin og fluvoksamin. En studie på pasienter med Parkinsons sykdom har vist at det ikke var noen farmakokinetiske endringer verken for ropinirol eller for teofyllin da disse ble gitt samtidig. Teofyllin ble her gitt som eksempel på middel som er substrat for CYP1A2. Samtidig inntak av andre midler, som er substrat for CYP1A2, forventes derfor ikke å forandre ropinirols farmakokinetikk.

Tilfeller av endringer i INR-verdier har blitt rapportert ved kombinasjon av vitamin K antagonister (warfarin og andre kumarinderivater) og ropinirol. Forsiktighet er nødvendig, og slik behandling krever både klinisk og biologisk (INR) overvåkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Ropinirolkonsentrasjonen kan øke gradvis i løpet av graviditeten (se pkt 5.2).

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ((økt fosterdødelighet, nedsatt føtal vekt og misdannelser se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata), som indikerer en mulig risiko for fosterskade. Ropinirol er kontraindisert ved graviditet (se pkt 4.3).

Amming:

Det har blitt sett at ropinirol-relatert materiale overføres til melk hos lakterende rotter. Det er ikke kjent om ropinirol og dets metabolitter går over i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som dier kan ikke utelukkes. Ropinirol skal ikke brukes av kvinner som ammer, siden det kan hemme laktasjon.

Fertilitet:

Det finnes ingen data vedrørende effekten av ropinirol på fertilitet hos mennesker. I fertilitetsstudier hos hunnrotter ble det sett effekt på implantasjon, men det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør advares om risikoen for tretthet og svimmelhet (inkludert vertigo) ved behandlingsstart.

Pasienten skal informeres om at det er rapportert om mulighet for plutselige søvnanfall uten noe forvarsel, eller uttalt søvnighet på dagtid (se 4.8 Bivirkninger), og må advares om at bilkjøring og betjening av maskiner kan være farlig for pasienten og andre hvis en slik hendelse skulle forekomme. Hvis pasienten opplever hallusinasjoner, betydelig søvnighet på dagtid eller

episoder hvor de faller i søvn under aktiviteter som krever aktiv deltagelse, må det frarådes mot å kjøre bil og mot å foreta andre potensielt farlige aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter system organklasse og frekvens. Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Bivirkningene er rapportert som hyppigere forekommende for ropinirol sammenliknet med placebo, eller hyppigere eller sammenliknbar med komparator i kliniske studier.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som er rapportert i kliniske studier av Parkinsons sykdom med Requip Depot depottabletter ved doser opptil 24 mg/dag og/eller fra rapporter etter markedsføring:

	Bruk i monoterapistudier	Bruk i studier med kombinasjonsbehandling (med L-dopa)
Psykiatriske lidelser		
Vanlige	Hallusinasjoner	Hallusinasjoner, forvirring
Mindre vanlige	Økt libido	Økt libido
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlige	Somnolens, synkope	Dyskinesi*
Vanlige	Svimmelhet (inkludert vertigo), tilfeller med plutselige søvnanfall	Somnolens, svimmelhet (inkludert vertigo), tilfeller med plutselige søvnanfall
Karsykdommer		
Vanlige		Postural hypotensjon, hypotensjon
Mindre vanlige	Postural hypotensjon, hypotensjon	
Luftveissykdommer		
Mindre vanlig	Hikke	
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlige	Kvalme	
Vanlige	Forstoppelse, magesmerter, oppkast, dyspepsi	Kvalme, forstoppelse
Kjønnsorganer- og brystsykdommer		
Ikke kjent	Spontan penisereksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Vanlige	Perifere ødem (inkludert ankelødem)	Perifere ødem
* Hos pasienter med langtkommet Parkinsons sykdom som bruker ropinirol samtidig med L-dopa kan dyskinesier forekomme ved innledende dosetitrering av ropinirol. Kliniske studier viste at en dosereduksjon av L-dopa kan bedre dyskinesien (se pkt. 4.2).		

Rapporter etter markedsføring:

Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert urtikaria, angioødem, hudutslett og pruritus).
Psykiatriske lidelser	
Ikke kjent	Psykotiske reaksjoner (forskjellig fra hallusinasjoner) inkludert delirium, vrangforestilling og paranoia. Impulskontrollforstyrrelser som patologisk spillgalskap, unormal høy seksualdrift, hyperseksualitet, overdreven pengebruk, overspising og tvangsmessig spising som kan forekomme hos pasienter behandlet med dopaminerge midler, inkludert Requip Depot (se pkt 4.4). Aggresjon* Dopamin dysreguleringssyndrom, mani (se pkt. 4.4)
* Aggresjon er knyttet til både psykotiske reaksjoner og tvangssymptomer.	
Nevrologiske sykdommer	
Svært sjeldne	Uttalt søvnighet, tilfeller av plutselige søvnanfall. Slik som ved annen dopaminerg behandling, har uttalt søvnighet og tilfeller med plutselige søvnanfall blitt rapportert . Pasienter som opplever episoder med plutselige søvnanfall, i noen tilfeller uten at pasienten er klar over det og uten forvarsel, klarer ikke å unngå å falle i søvn. Tilgjengelig data etter markedsføring viser at pasientene bedret seg etter nedtitrering eller seponering av legemidlet. I de fleste tilfellene ble pasientene samtidig behandlet med legemidler med potensielt sederende egenskaper.
Karsykdommer	
Vanlige	Hypotensjon, postural hypotensjon. Slik som for andre dopaminagonister, har hypotensjon inkludert postural hypotensjon blitt observert med ropinirolbehandling.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Ikke kjent	Dopaminagonist-abstinenssyndrom (inkluderer apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerte)**
** Ikke-motoriske bivirkninger kan opptre ved nedtrapping eller seponering av dopaminagonister, inkludert ropinirol (se pkt. 4.4).	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering med ropinirol kan man forvente symptomer som er relatert til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomene kan lindres ved behandling med dopaminantagonister slik som neuroleptika eller metoklopramid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Dopaminagonist, ATC-kode: N04BC04.

Virkningsmekanisme

Ropinirol er en ikke-ergolin D2/D3 dopaminagonist.

Ropinirol lindrer dopaminmangelen som kjennetegner Parkinsons sykdom ved å stimulere dopamin-reseptorene i striatum.

Ropinirol virker i hypothalamus og hypofysen ved å hemme utskillelsen av prolaktin.

Klinisk effekt

En 36-ukers, dobbeltblind, krysstudie over tre perioder som ble gjennomført på 161 pasienter med tidlig stadium av Parkinsons sykdom viste at monoterapi med Requip Depot depottabletter var "non-inferior" med Requip tabletter ved det primære endepunktet. Behandlingsforskjellen var endring fra basislinjen på bedømmelsesskalaen "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS) motorisk score (en 3-punkts "non-inferiority" margin på UPDRS motorisk score var definert). Den justerte gjennomsnittlige forskjellen mellom ropinirol depottabletter og ropinirol tabletter ved studiens endepunkt var -0,7 poeng (95 % CI: [-1,51, 0,10], $p=0,0842$).

Etter å ha byttet til en tilsvarende dose av den alternative tablettformuleringen påfølgende dag, var det ingen indikasjon på en forverret bivirkningsprofil og færre enn 3 % av pasientene hadde behov for en dosejustering (ved å øke dosenivået med ett trinn).

En 24-ukers, dobbeltblind, placebokontrollert, parallell gruppestudie av Requip Depot depottabletter som kombinasjonsbehandling hos pasienter med Parkinsons sykdom som ikke ble optimalt kontrollert med levodopa, viste en klinisk relevant og statistisk signifikant overlegenhet sammenliknet med placebo ved det primære endepunktet, endring fra basislinjen i våken tid "off" (justert gjennomsnittlig behandlingsforskjell -1,7 timer 95 % CI: [-2,34, -1,09], $p<0,0001$). Dette ble støttet av sekundære effektparametere av endring fra basislinje i samlet våken tid "on" +1,7 timer (95 % CI: [1,06, 2,33], $p<0,0001$) og samlet våken tid "on" uten plagsomme dyskinesier +1,5 timer (95 % CI: [0,85, 2,13], $p<0,0001$). Hovedsakelig, var det ingen indikasjon for en økning fra basislinje i våken tid "on" med plagsomme dyskinesier, verken fra dagbok-data eller fra UPDRS-data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ropinirols biotilgjengelighet er ca 50 % (36 til 57 %). Etter peroralt inntak av Requip Depot depottabletter ses en langsom økning i plasmakonsentrasjonen, med en mediantid til maksimumskonsentrasjon (C_{maks}) på mellom 6 og 10 timer. I en "steady-state" studie fikk 25 pasienter med Parkinsons sykdom 12 mg Requip Depot én gang daglig. Et fettriakt måltid økte den systemiske eksponeringen av ropinirol med i gjennomsnitt 20 % for AUC og 44 % for C_{max} . T_{max} var forsinket med 3 timer. Disse forandringene har sannsynligvis ingen klinisk betydning (for eksempel i form av økt insidens av bivirkninger).

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen for ropinirol er lav (10-40 %). I overensstemmelse med dens høye lipofile egenskap har ropinirol stort distribusjonsvolum (middelverdi 6,7 L/kg, spredning 3,4-19,5 L/kg).

Biotransformasjon

Ropinirol metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450 isoenzymet CYP1A2, og dets metabolitter utskilles hovedsakelig i urinen. Hovedmetabolitten er minst 100 ganger mindre potent enn ropinirol i dyremodeller som undersøker dopaminerg funksjon.

Eliminasjon

Ropinirol utskilles fra den systemiske sirkulasjonen med en gjennomsnittlig halveringstid på ca. 6 timer (spredning 3,4-10,2 t) og en oral clearance på 58,7 L/t (spredning 18,5-132 L/h). Økningen i systemisk påvirkning (C_{maks} og AUC) for ropinirol er omtrent proporsjonal i det terapeutiske doseområdet.

Graviditet

Fysiologiske endringer i svangerskapet (inkludert redusert CYP1A2-aktivitet) forventes å føre til gradvis økt systemisk eksponering for ropinirol hos mor (se også pkt. 4.6).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet: Den toksikologiske profilen er hovedsakelig bestemt ut i fra den farmakologiske aktiviteten til legemidlet: Atferdsendringer, hypoprolaktinemi, reduksjon i blodtrykk og hjertefrekvens, ptose og salivasjon. Kun hos albinorotter ble retinal degenerasjon observert i en langtidsstudie ved høye doser (50 mg/kg), sannsynligvis pga økt lyseksponering.

Gentoksisitet: Gentoksisitet ble ikke observert under de vanlige testene *in vitro* og *in vivo*.

Karsinogenisitet: Studier over to år av mus og rotter med doser opptil 50 mg/kg har ikke vist karsinogen virkning hos mus. Hos rotter var de eneste legemiddelrelaterte lesjonene Leydigcelle-hyperplasi og testikulær adenom som et resultat av den hypoprolaktinemiske virkningen av ropinirol. Disse lesjonene ansees for å være et arts spesifikt fenomen og utgjør ingen risiko med hensyn til klinisk bruk av ropinirol.

Reproduksjonstoksisitet: I fertilitetsstudier hos hunnrotter, ble det sett en effekt på implantasjon som knyttes til den prolaktinsenkende effekten av ropinirol. Det gjøres oppmerksom på at hos mennesker er ikke prolaktin avgjørende for implantasjon.

Ropinirol krysser placenta hos rotte og konsentrasjonen i fostervev er målt til å være omtrent lik konsentrasjonen i mordyrets plasma (forholdet var ca 0,7-1,4). Ropinirol var reproduksjonstoksisk hos rotte. Det ble funnet minsket føtal kroppsvekt ved doser fra 60 mg/kg/dag (gjennomsnittlig AUC hos rotter var omtrent det dobbelte av høyeste AUC ved "Maximum Recommended Human Dose" (MRHD)), økt føtal dødelighet fra 90 mg/kg/dag (omtrent 3 ganger den høyeste AUC ved MRHD) og misdannelser i fingre og tær ved 150 mg/kg/dag (omtrent 5 ganger den høyeste AUC ved MRHD). Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter ved 120 mg/kg/dag (omtrent 4 ganger høyeste AUC ved MRHD) Hos kanin ble det ikke sett noen indikasjon på effekt under organogenesen når det ble gitt alene som 20 mg/kg (9,5 ganger gjennomsnittlig C_{max} hos mennesker ved MRHD). Men 10 mg/kg ropinirol (4,8 ganger gjennomsnittlig C_{max} hos mennesker ved MRHD) administrert til kaniner i kombinasjon med oralt L-dopa, resulterte derimot i en høyere insidens og alvorlighet av misdannelser i fingre og tær, enn L-dopa alene.

Ropinirol går over i melk hos rotter, opptil 0,1-0,4 ganger plasmakonsentrasjonen er målt. Det er estimert at hver rotteunge eksponeres for cirka 0,01 % av morens dose. Ropinirol hemmer også laktasjon hos rotter, og en doseavhengig nedgang i veksthastighet ble sett hos diende rotteunger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Hypromellose
Ricinusolje, hydrogenert
Karmellosenatrium
Povidon
Maltodekstrin
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Mannitol (E421)
Gult jernoksid (E172)
Glyseroldibehenat

Filmdrasjering:

2 mg:	Hypromellose, gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), makrogoler og rødt jernoksid (E 172).
4mg:	Hypromellose, titandioksid (E171), makrogoler, indigokarmin (E 132) og paraoransje (E 110).
8mg:	Hypromellose, gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172), makrogoler og rødt jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 mg depottabletter: 2 år
4 mg og 8 mg depottabletter: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC-Aluminium/barnesikret blisterfolie, PVC/PCTFE/PVC Aluminium blisterfolie, HDPE flaske eller hard dobbel blisterfolie.

2 mg: Pakninger med 28, 42 (startpakke) eller 84 depottabletter.

4 mg: Pakninger med 28 eller 84 depottabletter.

8 mg: Pakninger med 28 eller 84 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Requip Depot 2 mg: 06-3959
Requip Depot 4 mg: 06-3961
Requip Depot 8 mg: 06-3962

9. DATO FOR FØRSTE MT/SISTE FORNYELSE

2008-05-07

10. OPPDATERINGSDATO

05.06.2023