

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Requir® XL 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Requir® XL 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Requir® XL 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Requir® XL 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 2 mg ροπινιρόλης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχα: 44,0 mg λακτόζη

Requir® XL 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg ροπινιρόλης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχα: 41,8 mg λακτόζη, 0,22 mg κίτρινο (E110)

Requir® XL 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 8 mg ροπινιρόλης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχα: 37,5 mg λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Requir® XL 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Ροδόχρουν, σχήματος κάψουλας, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, που φέρει τα διακριτικά "GS" στη μία πλευρά και "3V2" στην άλλη.

Requir® XL 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Ανοιχτό καφέ, σχήματος κάψουλας, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, που φέρει τα διακριτικά "GS" στη μία πλευρά και "WXG" στην άλλη.

Requir® XL 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Ερυθρό, σχήματος κάψουλας, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, που φέρει τα διακριτικά "GS" στη μία πλευρά και "5CC" στην άλλη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον κάτω από τις ακόλουθες συνθήκες:

- Αρχική θεραπεία ως μονοθεραπεία, με σκοπό την καθυστέρηση της χορήγησης της λεβοντόπα.
- Σε συνδυασμό με την λεβοντόπα, κατά την πορεία της νόσου, όταν η δράση της λεβοντόπα εξασθενεί ή γίνεται ασταθής και εμφανίζονται διακυμάνσεις του θεραπευτικού αποτελέσματος (διακυμάνσεις της μορφής του «τέλους της δόσης» (end of dose) ή της «έναρξης - διακοπής» (on-off)).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

### Ενήλικες

Συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να λαμβάνονται πριν ή μετά το φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να μασώνται, να σπάνε ή να διχοτομούνται.

### *Αρχική τιτλοποίηση*

Η αρχική δόση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης είναι 2 mg μία φορά την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα, αυτή πρέπει να αυξηθεί σε 4 mg μία φορά την ημέρα από την δεύτερη εβδομάδα θεραπείας. Η θεραπευτική ανταπόκριση μπορεί να φανεί στη δόση των 4 mg μία φορά την ημέρα δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης.

Οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με δόση 2 mg/ημέρα δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης και οι οποίοι εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν μπορούν να ανεκτούν, μπορεί να οφεληθούν από την αλλαγή σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ροπινιρόλης (άμεσης αποδέσμευσης) σε χαμηλότερη ημερήσια δόση διαιρούμενη σε τρεις ίσες δόσεις.

### *Θεραπευτικό σχήμα*

Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται στη χαμηλότερη δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης που επιτυγχάνει έλεγχο των συμπτωμάτων.

Εάν δεν επιτευχθεί ή διατηρηθεί ικανοποιητικός έλεγχος των συμπτωμάτων σε δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης 4 mg μία φορά την ημέρα, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 2 mg σε εβδομαδιαία ή μεγαλύτερα διαστήματα μέχρι την δόση των 8 mg δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης.

Εάν δεν επιτευχθεί ή διατηρηθεί ικανοποιητικός έλεγχος των συμπτωμάτων σε δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης 8 mg μία φορά την ημέρα, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 2 mg έως 4 mg σε δεκαπενθήμερα ή μεγαλύτερα διαστήματα. Η μέγιστη ημερήσια δόση Requip® XL είναι 24 mg.

Συνιστάται να συνταγογραφείται στους ασθενείς ο μικρότερος αριθμός δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης που είναι απαραίτητος για να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση με τη χρήση της υψηλότερης διαθέσιμης περιεκτικότητας δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης.

Εάν η θεραπεία διακοπεί για μία ή περισσότερες ημέρες, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης με τιτλοποίηση της δόσης (βλέπε παραπάνω).

Όταν τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL χορηγούνται ως συνοδός θεραπεία της λεβοντόπα, μπορεί να είναι δυνατή η σταδιακή μείωση της δόσης της λεβοντόπα, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Σε κλινικές δοκιμές, η δόση της λεβοντόπα μειώθηκε σταδιακά κατά περίπου 30% σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL. Σε προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον, σε συνδυασμένες θεραπείες με λεβοντόπα, μπορεί να εμφανισθεί δυσκινησία κατά τη διάρκεια της αρχικής τιτλοποίησης των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL. Εάν εμφανισθεί πρέπει να μειωθεί η δόση της λεβοντόπα.

Όταν αλλάζει η θεραπεία από κάποιον άλλο αγωνιστή ντοπαμίνης σε ροπινιρόλη, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του υπεύθυνου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την

διακοπή πριν αρχίσει η θεραπεία με ροπινιρόλη.

Όπως με άλλους αγωνιστές ντοπαμίνης, είναι απαραίτητο η θεραπεία με ροπινιρόλη να διακόπτεται σταδιακά μειώνοντας την ημερήσια δόση σε περίοδο μίας εβδομάδας.

*Αλλαγή από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) Requip σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL*

Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν άμεσα από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) Requip σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL. Η δόση των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL πρέπει να βασίζεται στην συνολική ημερήσια δόση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (άμεσης αποδέσμευσης) Requip που έπαιρνε ο ασθενής. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τη συνιστώμενη δόση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL για ασθενείς που αλλάζουν από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) Requip:

*Αλλαγή από επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) Requip σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL*

| <b>Requip Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (άμεσης αποδέσμευσης), Συνολική ημερήσια δόση (mg)</b> | <b>Requip® XL Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, Συνολική ημερήσια δόση (mg)</b> |
|--|--|
| 0,75 – 2,25  | 2  |
| 3 – 4,5  | 4  |
| 6  | 6  |
| 7,5 – 9  | 8  |
| 12   | 12   |
| 15 – 18  | 16   |
| 21   | 20   |
| 24   | 24   |

Μετά την αλλαγή σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL, η δόση μπορεί να ρυθμιστεί ανάλογα με την θεραπευτική ανταπόκριση (βλέπε “ Αρχική τιτλοποίηση” και “Θεραπευτικό σχήμα” παραπάνω).

#### Παιδιά και έφηβοι

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

#### Ηλικιωμένοι

Η κάθαρση της ροπινιρόλης μειώνεται σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Κάθε αύξηση της δοσολογίας πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη συμπτωματική ανταπόκριση. Για τους πολύ ηλικιωμένους, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο βραδύτερης τιτλοποίησης κατά τη διάρκεια έναρξης της θεραπείας.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/min) δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην κάθαρση της ροπινιρόλης, ως ένδειξη ότι δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας σε αυτό τον πληθυσμό.

### **4.3 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min)
- Ηπατική ανεπάρκεια.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ροπιριρόλη έχει συσχετισθεί με υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Σε ορισμένες ασυνήθιστες περιπτώσεις έχει αναφερθεί αιφνίδια έναρξη ύπνου κατά τη διάρκεια ημερήσιων δραστηριοτήτων, χωρίς προειδοποιητικά σημεία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται γι αυτό και να προειδοποιούνται ώστε να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές κατά τη διάρκεια θεραπείας με ροπιριρόλη. Οι ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υπνηλία και/ή επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης ύπνου πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανών. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας ή η διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με μείζονες ψυχιατρικές ή ψυχωσικές διαταραχές ή ιστορικό τέτοιων διαταραχών, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με αγωνιστές της ντοπαμίνης εκτός αν τα πιθανά οφέλη υπερανισταθμίζουν τους κινδύνους.

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων περιλαμβανομένης της παθολογικής χαρτοπαιξίας και υπερσεξουαλικότητας και αυξημένης λίμπιντο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ντοπαμινεργικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της ροπιριρόλης κατά κύριο λόγο για τη νόσο του Πάρκινσον. Τέτοιες διαταραχές έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα σε υψηλότερες δόσεις και ήταν γενικά αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας. Σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν παρόντες άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως ιστορικό ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λόγω κινδύνου υπότασης συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο (ιδιαίτερα σε στεφανιαία ανεπάρκεια).

Αυτό το φάρμακο περιέχει επίσης λακτόζη.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης, ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Για τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 4 mg μόνο: Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL 4 mg περιέχουν τον αζωτούχο χρωματικό παράγοντα κίτρινο (E110) ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ ροπιριρόλης και λεβοντόπα ή δομπεριδόνης που να απαιτεί προσαρμογή της δοσολογίας για κάποιο από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα νευροληπτικά και άλλοι κεντρικά δρώντες ανταγωνιστές της ντοπαμίνης, όπως η σουλπιριδίδη ή η μετοκλοπραμίδη μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ροπιριρόλης και επομένως η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται.

Αυξημένες συγκεντρώσεις της ροπιριρόλης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με υψηλές δόσεις οιστρογόνων. Σε ασθενείς που υποβάλλονται ήδη σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η θεραπεία με τη ροπιριρόλη πρέπει να αρχίζει με τον κανονικό τρόπο. Ωστόσο, μπορεί να προκύψει ανάγκη

προσαρμογής της δόσης της ροπινιρόλης, σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, εάν η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης διακοπεί ή αρχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροπινιρόλη.

Η ροπινιρόλη μεταβολίζεται κυρίως από το ισoenζυμο CYP1A2 του κυτοχρώματος P450. Μία φαρμακοκινητική μελέτη (με δόση επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου (άμεσης αποδέσμευσης) ροπινιρόλης 2 mg, τρεις φορές την ημέρα) επί ασθενών με νόσο του Πάρκινσον, απέδειξε ότι η σιπροφλοξασίνη αύξησε την  $C_{max}$  και την AUC της ροπινιρόλης κατά 60% και 84% αντιστοίχως, με ενδεχόμενο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς, επί ασθενών που ήδη λαμβάνουν ροπινιρόλη, η δόση της ροπινιρόλης μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί όταν αρχίζει ή διακόπτεται η αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το CYP1A2, π.χ. η σιπροφλοξασίνη, η ενοξασίνη, ή η φλουβοξαμίνη.

Μία μελέτη φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον μεταξύ ροπινιρόλης (με δόση επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου (άμεσης αποδέσμευσης) ροπινιρόλης 2 mg, τρεις φορές την ημέρα) και θεοφυλλίνης, ένα υπόστρωμα του CYP1A2, απέδειξε ότι δεν επήλθε καμία μεταβολή στη φαρμακοκινητική είτε της ροπινιρόλης είτε της θεοφυλλίνης.

Το κάπνισμα είναι γνωστό ότι επάγει τον μεταβολισμό του CYP1A2, επομένως εάν οι ασθενείς αρχίζουν ή διακόπτουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροπινιρόλη, μπορεί να χρειάζεται ρύθμιση της δόσης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση ροπινιρόλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα επί της αναπαραγωγής (βλέπε παράγραφο 5.3). Καθώς ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος, συνιστάται η ροπινιρόλη να μην χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το δυνητικό όφελος για την ασθενή αντισταθμίζει το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η ροπινιρόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από θηλάζουσες μητέρες επειδή μπορεί να αναστείλει την έκκριση γάλακτος.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Ασθενείς που έχουν λάβει ροπινιρόλη και παρουσιάζουν υπνηλία και/ή επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να απέχουν από οδήγηση ή την εμπλοκή τους σε δραστηριότητες όπου η ανεπαρκής εγρήγορση μπορεί να θέσει αυτούς ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θάνατο (π.χ. χειρισμός μηχανών) έως ότου τέτοια υποτροπιάζοντα επεισόδια και η υπνηλία ξεπεραστούν (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, περιγράφονται παρακάτω ανά σύστημα οργάνου και συχνότητα εμφάνισης. Επισημαίνεται εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ως μονοθεραπεία ή ως συνοδός θεραπεία της λεβοντόπα.

Η συχνότητα ορίζεται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), άγνωστες (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές στη νόσο του Πάρκινσον με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL σε δόσεις έως 24 mg/ημέρα

|  | Σε μονοθεραπεία                     | Σε συγχορήγηση                               |
|--|-------------------------------------|--|
| <i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>                                |                                     |  |
| Συχνές   | Ψευδαισθήσεις                       | Ψευδαισθήσεις                                |
| <i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>                    |                                     |  |
| Πολύ συχνές  | Υπνηλία                             | Δυσκινησία                                   |
| Συχνές   | Ζάλη (περιλαμβανομένου του ιλίγγου) | Υπνηλία, ζάλη (περιλαμβανομένου του ιλίγγου) |
| <i>Αγγειακές διαταραχές</i>                                  |                                     |  |
| Συχνές   |                                     | Ορθοστατική υπόταση, υπόταση                 |
| Όχι συχνές   | Ορθοστατική υπόταση, υπόταση        |  |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>              |                                     |  |
| Πολύ συχνές  | Ναυτία                              |  |
| Συχνές   | Δυσκοιλιότητα                       | Ναυτία, δυσκοιλιότητα                        |
| <i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i> |                                     |  |
| Συχνές   | Περιφερικό οίδημα                   | Περιφερικό οίδημα                            |

Επιπλέον των παραπάνω φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ακόλουθες καταστάσεις έχουν αναφερθεί με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) Requip σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (σε δόσεις έως 24 mg/ημέρα) και/ή από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

|   | Σε μονοθεραπεία  | Σε συγχορήγηση  |
|---|--|---|
| <i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i> |  |   |
| Άγνωστες  | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της κνίδωσης, του αγγειοοιδήματος, του εξανθήματος, του κνησμού)   |   |
| <i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>                   |  |   |
| Συχνές  |  | Σύγχυση   |
| Όχι συχνές                                      | Ψυχωσικές αντιδράσεις (εκτός των ψευδαισθήσεων) περιλαμβανομένου παραληρήματος, παραληρητικών ιδεών, παράνοιας.  | Ψυχωσικές αντιδράσεις (εκτός των ψευδαισθήσεων) περιλαμβανομένου παραληρήματος, παραληρητικών ιδεών, παράνοιας. |
| Άγνωστες  | Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων, περιλαμβανομένης της παθολογικής χαρτοπαιξίας και υπερσεξουαλικότητας και αύξηση της libido, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 4.4.). |   |
| <i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>       |  |   |
| Πολύ συχνές                                     | Συγκοπή  | Υπνηλία   |
| Όχι συχνές                                      | Αιφνίδια έναρξη ύπνου, υπερβολική υπνηλία κατά   | Αιφνίδια έναρξη ύπνου, υπερβολική υπνηλία κατά  |

|  |  |                         |
|--|--|-------------------------|
|  | την διάρκεια της ημέρας  | την διάρκεια της ημέρας |
|  | Η ροπινιρόλη σχετίζεται με υπνηλία και όχι συχνά έχει συσχετισθεί με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου. |                         |
| <i>Αγγειακές διαταραχές</i>                                  |  |                         |
| Όχι συχνές   | Ορθοστατική υπόταση ή υπόταση σπανίως σοβαρές  |                         |
| <i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>              |  |                         |
| Πολύ συχνές  |  | Ναυτία                  |
| Συχνές   | Έμετος, καύσος στομάχου, κοιλιακό άλγος.   | Καύσος στομάχου         |
| <i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>               |  |                         |
| Άγνωστες   | Ηπατικές αντιδράσεις, κυρίως αυξημένα ηπατικά ένζυμα   |                         |
| <i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i> |  |                         |
| Συχνές   | Οίδημα του κάτω άκρου  |                         |

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπέρβασης της δοσολογίας της ροπινιρόλης σχετίζονται με την ντοπαμινεργική της δράση. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αμβλυθούν με την κατάλληλη θεραπεία με ανταγωνιστές της ντοπαμίνης όπως τα νευροληπτικά, ή η μετοκλοπραμίδη.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αγωνιστές ντοπαμίνης.  
Κωδικός ATC: N04BC04

Η ροπινιρόλη είναι ένας μη εργολινικός D2/D3 αγωνιστής της ντοπαμίνης ο οποίος διεγείρει τους ντοπαμινικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος.

Η ροπινιρόλη βελτιώνει την ανεπαρκή έκκριση της ντοπαμίνης που χαρακτηρίζει τη νόσο του Πάρκινσον διεγείροντας τους ντοπαμινικούς υποδοχείς του ραβδωτού σώματος.

Η ροπινιρόλη δρα στον υποθάλαμο και την υπόφυση και αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Μία διπλά τυφλή, τριών περιόδων διασταυρούμενη μελέτη, 36 εβδομάδων, σε μονοθεραπεία, που διεξήχθη σε 161 ασθενείς με πρώιμη φάση νόσου του Parkinson απέδειξε ότι τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL δεν ήταν κατώτερα από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) Requip στο πρωταρχικό τελικό σημείο, που ήταν η θεραπευτική διαφορά από τις αρχικές τιμές στη βαθμολογία κινητικότητας της Ενοποιημένης Κλίμακας Εκτίμησης της νόσου Πάρκινσον (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (ορίστηκε ένα 3 βαθμών όριο μη κατωτερότητας στη βαθμολογία κινητικότητας της UPDRS). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Requip® XL και των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (άμεσης αποδέσμευσης) Requip στο τελικό σημείο της μελέτης ήταν -0,7 βαθμοί (95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Παρακολουθώντας την αλλαγή από τη μία μέρα στην άλλη σε παρόμοια δόση του δισκίου της εναλλακτικής μορφής, δεν υπήρχε διαφορά στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών και λιγότεροι από το 3% των ασθενών απαιτούσαν προσαρμογή της δόσης (όλες οι προσαρμογές των δόσεων ήταν αυξημένες κατά ένα επίπεδο δόσης. Δεν υπήρχαν

ασθενείς που να χρειάστηκαν μείωση της δόσης).

Μία 24 εβδομάδων, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη παραλλήλων ομάδων του Requip® XL δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με λεβοντόπα απέδειξε μία κλινικά σχετικά και στατιστικά σημαντική ανωτερότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στο πρωταρχικό τελικό σημείο, αλλαγή από τις αρχικές τιμές στη φάση “off” ενώ ήταν ξύπνιοι (προσαρμοσμένη μέση διαφορά θεραπείας -1,7 ώρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης: [-2,34, -1,09],  $p < 0,0001$ ). Αυτό υποστηρίχθηκε από δευτερεύουσες παραμέτρους αποτελεσματικότητας στη μεταβολή από τις αρχικές τιμές στο συνολικό χρόνο της φάσης “on” ενώ ήταν ξύπνιοι (+1,7 ώρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης: [1,06, 2,33],  $p < 0,0001$ ) και στο συνολικό χρόνο της φάσης “on” χωρίς ενοχλητικές δυσκινησίες (+1,5 ώρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης: [0,85, 2,13],  $p < 0,0001$ ). Είναι σημαντικό ότι δεν υπήρξε ένδειξη αύξησης από την έναρξη στο χρόνο της φάσης “on” ενώ ήταν ξύπνιοι χωρίς ενοχλητικές δυσκινησίες, ούτε από τα στοιχεία του ημερολογίου ούτε από τα UPDRS σημεία.

#### Μελέτη της επίδρασης της ροπινιρόλης στην καρδιακή αγωγιμότητα

Μία διεξοδική μελέτη QT που έγινε σε υγιείς άρρενες και θήλειες εθελοντές οι οποίοι ελάμβαναν 0,5, 1, 2 και 4 mg επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ροπινιρόλης (άμεσης αποδέσμευσης) άπαξ ημερησίως, έδειξε μέγιστη αύξηση της διάρκειας του QT διαστήματος στη δόση του 1 mg 3,46 milliseconds (point estimate) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για τη μέγιστη μέση επίδραση ήταν μικρότερο των 7,5 milliseconds. Η δράση της ροπινιρόλης σε υψηλότερες δόσεις δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από την διεξοδική μελέτη QT δεν υποδεικνύουν κίνδυνο επιμήκυνσης του QT σε δόσεις ροπινιρόλης έως 4 mg/ημέρα. Ο κίνδυνος επιμήκυνσης του QT δεν μπορεί να αποκλεισθεί, καθώς δεν έχει διεξαχθεί διεξοδική μελέτη σε δόσεις έως 24 mg/ημέρα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορόφηση**

Η βιοδιαθεσιμότητα της ροπινιρόλης είναι κατά προσέγγιση 50% (36 έως 57%). Μετά από του στόματος χορήγηση οι συγκεντρώσεις των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης στο πλάσμα, αυξάνονται αργά με μέσο χρόνο για την  $C_{max}$  γενικά μεταξύ 6 και 10 ωρών.

Σε μία μελέτη σταθερής κατάστασης σε 25 ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον που ελάμβαναν 12 mg ροπινιρόλης σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως, η χορήγηση γεύματος με υψηλά λιπαρά αύξησε τη συστηματική έκθεση στη ροπινιρόλη όπως φάνηκε από μία μέση αύξηση 20% της AUC και μία μέση αύξηση 44% της  $C_{max}$ . Η  $T_{max}$  καθυστέρησε κατά 3,0 ώρες. Ωστόσο αυτές οι μεταβολές θεωρούνται απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές (δηλαδή να αυξάνουν την συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών).

Η συστηματική έκθεση στη ροπινιρόλη είναι συγκρίσιμη για τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (άμεσης αποδέσμευσης) ροπινιρόλης με βάση την ίδια ημερήσια δόση.

### **Κατανομή**

Η σύνδεση της ροπινιρόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (10–40%). Δεδομένης της έντονης λιποφιλίας της, η ροπινιρόλη εμφανίζει μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 7L/kg).

### **Μεταβολισμός**

Η ροπινιρόλη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το CYP1A2 και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τα ούρα. Ο κύριος μεταβολίτης είναι τουλάχιστον 100 φορές λιγότερο ισχυρός από την ροπινιρόλη σε ζωικά μοντέλα



ντοπαμινεργικής λειτουργίας.

### **Αποβολή**

Η ροπινιρόλη αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία με μία μέση ημιζωή αποβολής περίπου 6 ώρες. Η αύξηση στη συστηματική έκθεση ( $C_{max}$  και AUC) στη ροπινιρόλη είναι περίπου ανάλογη σε όλο το εύρος της θεραπευτικής δοσολογίας. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην από του στόματος κάθαρση της ροπινιρόλης μετά από μονή ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Έχει παρατηρηθεί ευρεία διακύμανση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ των ατόμων.

Μετά από χορήγηση δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ροπινιρόλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η ενδο ατομική μεταβλητότητα της  $C_{max}$  ήταν μεταξύ 30% και 55% και της AUC ήταν μεταξύ 40% και 70%.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικότητα επί της αναπαραγωγής:

Η χορήγηση ροπινιρόλης σε έγκυους αρουραίους σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου στα 60 mg/kg/ημέρα (περίπου διπλάσια της AUC στη μέγιστη ανθρώπινη δόση), την αύξηση των εμβρυϊκών θανάτων στα 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 3 φορές την AUC στη μέγιστη ανθρώπινη δόση) και διαμαρτίες στη διάπλαση των άκρων στα 150 mg/kg/ημέρα (περίπου 5 φορές την AUC στη μέγιστη ανθρώπινη δόση). Δεν παρατηρήθηκαν τεροτογόνες επιδράσεις σε αρουραίους στα 120 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές την AUC στη μέγιστη ανθρώπινη δόση) και καμία ένδειξη επίδρασης στην ανάπτυξη σε κονίκλους.

#### Τοξικολογία:

Το τοξικολογικό προφίλ καθορίζεται κυρίως από τη φαρμακολογική δράση της ροπινιρόλης: διαταραχές της συμπεριφοράς, υποπρολακτιναιμία, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, πτώση βλεφάρων και σιελόρροια.

Μόνο στον αλφικό αρουραίο παρατηρήθηκε εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς σε μία μακροχρόνια μελέτη στην υψηλότερη δόση (50 mg/kg/ημέρα), που πιθανώς σχετίζεται με μία αυξημένη έκθεση στο φως.

#### Γονοτοξικότητα:

Δεν παρατηρήθηκε γονοτοξικότητα στις συνήθεις σειρές των *in vitro* και των *in vivo* δοκιμασιών.

#### Καρκινογόνος δράση:

Από μελέτες διάρκειας δύο ετών που διενεργήθηκαν σε ποντικούς και αρουραίους με δοσολογίες μέχρι 50 mg/kg/ημέρα δεν προέκυψε ένδειξη καρκινογόνου δράσης στον ποντικό. Στον αρουραίο, οι μόνες σχετιζόμενες με την ροπινιρόλη αλλοιώσεις ήταν η υπερπλασία των κυττάρων του Leydig και το αδένωμα του όρχεως αποτέλεσμα της υποπρολακτιναιμικής δράσης της ροπινιρόλης. Οι αλλοιώσεις αυτές θεωρούνται ότι είναι φαινόμενο σχετιζόμενο με το συγκεκριμένο είδος και δεν συνιστούν κίνδυνο όσον αφορά στην κλινική χρήση της ροπινιρόλης.

#### Φαρμακολογία σχετικά με την ασφάλεια:

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η ροπινιρόλη αναστέλλει τα μεσολαβούμενα από hERG δυναμικά. Η  $IC_{50}$  είναι τουλάχιστον 5 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, σε ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη συνιστώμενη δόση (24 mg/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.1).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης: Υπρομελόζη, κικέλαιο υδρογονωμένο, νατριούχος καρμελόζη, ποβιδόνη (K29-32), μαλτοδεξτρίνη, στεατικό μαγνήσιο, λακτόζη μονοϋδρική, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, μανιτόλη (E421), οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), glycerol dibehenate.

Requir® XL 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Επικάλυψη: OPADRY pink OY-S-24900 (υπρομελόζη, οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)).

Requir® XL 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Επικάλυψη: OPADRY light brown OY-27207 (υπρομελόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, sunset yellow FCF aluminium lake (E110), indigo carmine aluminium lake (E132)).

Requir® XL 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Επικάλυψη: OPADRY red 03B25227 (υπρομελόζη, οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)).

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

Δισκία 2 mg: 2 χρόνια

Δισκία 4 mg και 8 mg: 3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες:

Requir® XL 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Συσκευασίες των 21, 28, 42 ή 84 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες PVC/PCTFE/Aluminium)

Requir® XL 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Συσκευασίες των 28 ή 84 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες PVC/PCTFE/Aluminium)

Requir® XL 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης:

Συσκευασίες των 28 ή 84 δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες PVC/PCTFE/Aluminium)

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δικαιούχος σήματος SmithKline Beecham Plc, England  
Υπεύθυνος κυκλοφορίας για την Ελλάδα: GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Λεωφ. Κηφισίας 266,  
152 32 Χαλάνδρι.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20-6-2008  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

5-10-2010