

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropinirol Krka 2 mg depottabletit

Ropinirol Krka 4 mg depottabletit

Ropinirol Krka 8 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ropinirol Krka 2 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 2 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Ropinirol Krka 4 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 4 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Ropinirol Krka 8 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 8 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Ropinirol Krka 2 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 156,48 mg laktoosia.

Ropinirol Krka 4 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 154,32 mg laktoosia.

Ropinirol Krka 8 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 149,99 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

2 mg depottabletit: vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja (pituus noin 15,1 mm, leveys noin 8,1 mm, paksuus noin 6,0 mm).

4 mg depottabletit: vaaleanruskeita, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja (pituus noin 15,1 mm, leveys noin 8,1 mm, paksuus noin 6,0 mm).

8 mg depottabletit: punaruskeita, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja (pituus noin 15,1 mm, leveys noin 8,1 mm, paksuus noin 6,0 mm).

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

Annostus

Aikuiset

Suosittelaa, että annos titrataan yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden mukaan.

Hoidon aloitus

Ropinirolidepottablettien aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan; annos tulee nostaa 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 tabletteihin käyttäen pienempää vuorokausiannosta, joka jaetaan kolmeen yhtäsuureen annokseen.

Hoito-ohjelma

Potilaille tulee antaa 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 kerran vuorokaudessa depottabletteina.

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

Suosittelaa, että potilaalle määrätään tarvittavan annoksen saavuttamiseen pienin määrä ropinirolidepottabletteja käyttäen vahvimpia sopivia ropinirolidepottabletteja.

Jos hoito keskeytetään vuorokaudeksi tai sitä pidemmäksi ajaksi, annoksen uudelleentitrausta tulee harkita (ks. yllä).

Kun Ropinirol Krka -depottabletteja annetaan lisäläkkeenä levodopaa saavalle potilaalle, levodopa-annosta saatetaan voida pienentää vähitellen kliinisen vasteen mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa levodopa-annosta pienennettiin vähitellen noin 30 %:lla potilaista, jotka saivat Ropinirol Krka -depottabletteja yhdistelmähoitona. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt Parkinsonin tauti ja jotka saavat ropinirolidepottabletteja yhdessä levodopan kanssa, voi ilmaantua dyskinesiaa ropinirolidepottablettien annoksen titrausvaiheessa. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että levodopa-annoksen pienentäminen voi helpottaa dyskinesiaa (ks. kohta 4.8).

Kun siirrytään toisesta dopamiiniagonistista ropiniroliin, myyntiluvan haltijan antamia ohjeita tulee noudattaa lääkityksen lopettamisessa ennen ropinirolihoidon aloittamista.

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

Vaihtaminen tavallisista, välittömästi lääkainetta vapauttavista ropinirolitableteista Ropinirol Krka -depottabletteihin

Tavalliset ropinirolitabletit voidaan vaihtaa Ropinirol Krka -depottabletteihin yhdessä yössä. Ropinirol Krka -depottablettien annoksen tulee perustua potilaan tavallisten ropinirolitablettien kokonaisvuorokausiannokseen. Alla oleva taulukko esittää suositellut Ropinirol

Krka -depottablettiannokset potilaille, jotka vaihtavat tavallisista ropinirolitableteista depottabletteihin:

Vaihtaminen tavallisista ropinirolitableteista Ropinirol Krka -depottabletteihin

| Tavalliset ropinirolitabletit Kokonaisvuorokausiannos (mg) | Ropinirol Krka -depottabletit Kokonaisvuorokausiannos (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 Ropinirol Krka -depottabletteihin, annosta voidaan tarkentaa hoitovasteen mukaisesti (ks. 'Hoidon aloitus' ja 'Hoito-ohjelma' yllä).

Iäkkäät potilaat

Ropinirolin puhdistuma on 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla n. 15 % hitaampaa kuin nuoremmilla. Vaikka annosta ei tarvitse muuttaa, ropiniroliaannos on titrattava yksilöllisesti, siedettävyyttä huolellisesti seuraten, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste. 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille voidaan harkita annoksen titraamista hitaammin hoitoa aloitettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievää kohtalaista munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 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 ropinirolidepottablettien aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen suurentamisen tästä tulisi perustua siedettävyyteen ja tehoon. Suurin suositeltu annos potilaille, jotka käyvät säännöllisesti dialyysissä, on 18 mg/vrk. Hemodialyysin 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.

Pediatriset potilaat

Ropinirol Krka -depottabletteja ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa

Suun kautta.

Ropinirol Krka -depottabletit tulee ottaa kerran päivässä samaan aikaan joka päivä. Depottabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Ropinirol Krka -depottabletit on nieltävä kokonaisina ja niitä ei saa halkaista, purra tai murskata, koska depottablettien päällyste on tarkoitettu vapauttamaan lääkeaine hitaasti.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), mutta ei säännöllistä hemodialyysia.
- Maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiset

Ropinirolin käyttöön on liitetty uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamisia, erityisesti parkinsonismipotilailla. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen on raportoitu (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa nukahtaminen on tapahtunut potilaan tiedostamatta 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 pienentämistä 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 Ropinirol Krka -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 ropinirol-tablettien käyttäjille voi ilmaantua manian oireita yhdessä impulssikontrollin häiriöiden oireiden kanssa tai ilman. Jos tällaisia oireita ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista asteittain.

Neuroleptioireyhtymä

Dopaminergisen hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä on raportoitu pahanlaatuiseseen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita. Tämän vuoksi on suositeltavaa lopettaa hoito vähitellen (ks. kohta 4.2).

Dopamiiniagonistien lopetusoireyhtymä (DAWS)

Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymää on raportoitu dopamiiniagonistien, myös ropinirolin, käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kun Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoito lopetetaan, ropiniroliaannosta on pienennettävä asteittain (ks. kohta 4.2). Rajallisten tietojen mukaan dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymän kehittymisen riski saattaa olla suurempi sellaisilla potilailla, joilla on impulssikontrollin häiriöitä tai jotka saavat dopamiiniagonisteja suurina vuorokausiannoksina ja/tai suurina kumulatiivisina annoksina. Vieroitusoireita voivat olla apatia, ahdistuneisuus, masennus, väsymys, hikoilu ja kipu, joihin levodopa ei tehoa. Potilaille on kerrottava mahdollisista vieroitusoireista ennen ropiniroliaannoksen asteittaista pienentämistä ja hoidon lopettamista. Potilaiden vointia on seurattava tarkasti annoksen asteittaisen pienentämisen ja hoidon lopettamisen aikana. Jos vieroitusoireet ovat vaikeita ja/tai ne jatkuvat pitkään, pienimmän tehokkaan ropiniroliaannoksen tilapäistä uudelleenantoa voidaan harkita.

Hallusinaatiot

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

Nopea kulkeutuminen maha-suolikanavan läpi

Ropinirolidepottabletit on kehitetty vapauttamaan vaikuttavaa ainetta 24 tunnin ajan. 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.

Ropinirol Krka -depottabletit sisältävät laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosigalaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Ropinirolia metaboloituu pääosin sytokromi P450 isoentsyymi CYP1A2:n välityksellä. Farmakokineettinen tutkimus (2 mg ropinirolia kolmesti vuorokaudessa käyttäen tavallisia tabletteja) parkinsonismipotilailla paljasti, että siprofloksasiini nosti ropinirolin C_{max} -arvoa 60 % ja lisäsi AUC-arvoa 84 %, 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 CYP1A2:ta, esim. siprofloksasiini, enoksasiini tai fluvoksamiini.

Farmakokineettinen tutkimus parkinsonismipotilailla, jossa tutkittiin ropinirolin (2 mg ropinirolia kolmesti vuorokaudessa käyttäen tavallisia tabletteja) ja teofylliinin, joka on CYP1A2: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).

Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska riskiä ihmisille ei tunneta, suositellaan, että ropinirolia ei käytetä raskauden aikana, ellei potilaille koituvaa hyötyä pidetä sikiölle koituvaa vaaraa suurempana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ropinirol Krka -valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita, jotka saavat ropinirolihoidoa, ja joilla havaitaan hallusinaatioita, uneliaisuus- 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 on esitetty alla kohde-elimitäin ja esiintyvyyden mukaan. Haittojen yhteydessä on maininta siitä, onko ne raportoitu kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vai yhdistelmähoitossa levodopan kanssa.

Esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

| | Monoterapiassa | Yhdistelmähoitossa |
|---------------------------|---|--|
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | |
| Tuntematon | yliherkkyysoireet (mm. urtikaria, angioedeema, ihottuma, kutina) | |
| <i>Psykkiset häiriöt</i> | | |
| Yleinen | hallusinaatiot | |
| | | sekavuus |
| Melko harvinaisen | psykoottiset reaktiot (muut kuin hallusinaatiot) mukaan lukien delirium, harhaluulot ja paranoia | |
| Tuntematon | Dopamiiniagonisteilla, myös ropinirolilla, hoidetuilla potilailla voi ilmetä pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä. (Ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset”). | |
| Tuntematon | mania (ks. kohta 4.4), aggressiivisuus*, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä | |
| <i>Hermosto</i> | | |
| Hyvin yleinen | uneliaisuus | uneliaisuus** |
| | pyörtyminen | dyskinesia*** |
| Yleinen | huimaus (myös kiertohuimaus), äkillinen nukahtaminen | |
| Melko harvinaisen | poikkeuksellinen uneliaisuus päivällä | |
| <i>Verisuonisto</i> | | |
| Yleinen | | asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio |
| Melko harvinaisen | 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 ropinirolitruauksissa. 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. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, dopamiiniagonistit, 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 'crossover' kaksoissokkotutkimus monoterapiassa, johon osallistui 161 potilasta, joilla oli alkuvaiheen Parkinsonin tauti, osoitti, että ropinirolidepottabletit olivat samanveroisia kuin tavalliset ropinirolitabletit ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli hoitojen välinen ero alkutilanteesta 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)' motorisen asteikon mukaan (UPDRS-asteikolla määritettiin 3-kohtainen 'non-inferiority' marginaali). Suhteutettu keskimääräinen ero ropinirolidepottablettien ja tavallisten ropinirolitablettien 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, lumekontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus, jossa tutkittiin ropinirolidepottabletteja parkinsonismipotilailla, joilla levodopa ei pitänyt oireita hallinnassa, osoitti että ropiniroli oli kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi parempi kuin lumelääke 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 kokonahereilläoloajan 'on'-ajassa (+1,7 tuntia (95 % CI: [1,06, 2,33], $p < 0,0001$) ja kokonahereilläoloajan '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 tavallisina tabletteina kerran vuorokaudessa. QT-aika piteni eniten 1 mg annoksella 3,46 millisekuntia (pistearvio) verrattuna lumelääkkeeseen. 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-vaikutuksista selvittävästä tutkimuksesta ei viittaa QT-ajan pidentymisriskiin enimmillään 4 mg/vrk -annoksilla. QT-ajan pidentymisen vaaraa ei kuitenkaan voida sulkea pois, koska perusteellisia QT-tutkimuksia enimmillään 24 mg/vrk -annoksilla ei ole tehty.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

haittavaikutusten lisääntyminen).

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Ropiniroli metaboloituu pääosin CYP1A2:n kautta ja sen 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-arvoissa 40-70 %.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Raskaus

Raskauden aikaisten fysiologisten muutosten (sisältäen alentuneen CYP1A2 -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 kantaville 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

Toksikologinen profiili 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

Kahden vuoden tutkimuksissa hiirellä ja rotalla 50 mg/kg/vrk -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 enimmäispitoisuuteen plasmassa potilailla, jotka saavat korkeimpia suositeltuja annoksia (24 mg/vrk), ks. kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Hypromelloosi, tyyppi 2208
Laktoosimonohydraatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Karbomeerit 4000-11000 mPa.s
Risiiniöljy, hydrattu
Magnesiumstearaatti

Ropinirol Krka 2 mg depottabletit:

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi, tyyppi 2910
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Ropinirol Krka 4 mg ja 8 mg depottabletit:

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi, tyyppi 2910
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletteja on saatavana 10, 21, 28, 30, 42, 60, 84 ja 90 depottabletin läpipainopakkauksina (OPA/Al/PVC//Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg: 28050

4 mg: 28051

8 mg: 28052

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.04.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.5.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter
Ropinirol Krka 4 mg depottabletter
Ropinirol Krka 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 2 mg ropinirol (som hydroklorid).

Ropinirol Krka 4 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 4 mg ropinirol (som hydroklorid).

Ropinirol Krka 8 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 8 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 156,48 mg laktos.

Ropinirol Krka 4 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 154,32 mg laktos.

Ropinirol Krka 8 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 149,99 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

2 mg depottablett: Ljusröda, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

4 mg depottablett: Ljusbruna, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

8 mg depottablett: Brunröda, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av Parkinsons sjukdom:

- som monoterapi i tidig fas för att senarelägga levodopa-terapi
- 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

Dosering

Vuxna

Individuell dositering av ropinirol med hänsyn till effekt och tolerans rekommenderas.

Inledande titrering

Startdosen av ropinirol depottabletter är 2 mg en gång dagligen den första veckan. Dosen ska ökas till 4 mg en gång dagligen från den andra behandlingsveckan. Behandlingssvar kan ses vid dosen 4 mg 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 ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter och en lägre daglig dos, uppdelad på tre lika stora doser.

Underhållsdos

Patienter ska stå på 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 den dagliga dosen 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 till 4 mg var 14:e dag eller med längre intervall. Den maximala dagliga dosen av ropinirol depottabletter är 24 mg.

Det rekommenderas att det minsta antalet ropinirol depottabletter skrivs ut till patienterna för att uppnå den önskvärda dosen, genom att använda den högsta tillgängliga styrkan på ropinirol depottabletterna.

Om behandlingen avbryts under en eller flera dagar ska det övervägas om den ska initieras på nytt genom dositering (se ovan).

När Ropinirol Krka depottabletter ges som tilläggsterapi till levodopa kan dosen av levodopa gradvis minskas till svar på kliniska symtom. I kliniska prövningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 30 % hos patienter med Ropinirol Krka depottabletter som tilläggsterapi. Hos patienter som får ropinirol depottabletter för avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda vid kombinationsbehandling med levodopa under den initiala titreringen av ropinirol depottabletter. Kliniska studier 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, enligt 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 ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinirol Krka depottabletter

Patienter kan övergå direkt från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinirol Krka depottabletter. Dosen av Ropinirol Krka depottabletter ska baseras på den totala dagliga dosen ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som patienten tog. Tabellen nedan visar den

rekommenderade dosen Ropinirol Krka depottabletter för patienter som övergår från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter:

Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinirol Krka depottabletter

| Ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter Total daglig dos (mg) | Ropinirol Krka depottabletter Total daglig dos (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 Ropinirol Krka depottabletter kan dosen justeras beroende på det terapeutiska svaret (se ovan: ”Inledande titrering” och ”Underhållsdos”).

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, under noggrann övervakning av tolerabiliteten, tills optimalt kliniskt svar har uppnåtts. Hos patienter 75 år eller äldre kan man överväga långsammare titrering vid initieringen av behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) har ingen förändrad utsöndring av ropinirol observerats. Någon dosjustering i denna patientgrupp är därför inte nödvändig.

En studie av användningen av ropinirol hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (patienter som står på hemodialys) har visat att en dosjustering i den här patientgruppen krävs enligt följande:

Den rekommenderade initiala dosen av ropinirol depottabletter är 2 mg en gång dagligen. Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av ropinirol depottabletter är 18 mg/dag hos patienter som får regelbunden hemodialys. Kompletterande doser efter hemodialys krävs inte (se avsnitt 5.2).

Användningen av ropinirol hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) som inte står på regelbunden hemodialys, har inte studerats.

Pediatrisk population

Ropinirol Krka depottabletter rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Oral användning.

Ropinirol Krka depottabletter ska tas en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletten kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Ropinirol Krka depottabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas eftersom drageringen är avsedd för att säkra långsam frisättning.

4.3 Kontraindikationer

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

- Nedsatt leverfunktion

4.4 Varningar och försiktighet

Somnolens och episoder av plötsliga sömnnattacker

Behandling med ropinirol har varit förenat med sömnhet och plötsliga sömnnattacker, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan att man är medveten om det och utan förvarning, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnhet och/eller plötsliga sömnnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. En minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen bör 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

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess 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, hetsättning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Ropinirol Krka. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Mani

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av mani. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att symtom av mani kan uppkomma tillsammans med eller utan symtom av störd impuls kontroll hos patienter som behandlas med ropinirol depottabletter. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar sådana 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).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, inklusive ropinirol (se avsnitt 4.8). När behandling av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas ska ropinirol trappas ned (se avsnitt 4.2). Begränsade data tyder på att patienter med impuls kontrollstörningar och de som får höga dagliga doser 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 patienter informeras om potentiella utsättningssymtom. Patienterna ska följas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av ropinirol vid lägsta effektiva dos övervägas.

Hallucinationer

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

Snabb gastrointestinal passage

Ropinirol depottabletter är designade för att frisätta läkemedel under en 24-timmarsperiod. Om snabb gastrointestinal passage förekommer är 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).

Ropinirol Krka depottabletter innehåller laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ingen farmakokinetisk interaktion har setts mellan ropinirol och levodopa eller domperidon som skulle kräva dosjustering av endera av läkemedlen.

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

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

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (med en dos av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter på 2 mg 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 erhåller ropinirol kan dosen därför behöva justeras då andra läkemedel som hämmar CYP1A2, t.ex. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller seponeras.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (med en dos av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter på 2 mg tre gånger dagligen) och teofyllin, ett substrat för CYP1A2, hos patienter med Parkinsons sjukdom, sågs ingen förändring av farmakokinetiska parametrar varken för ropinirol eller för teofyllin.

Det är känt att rökning inducerar CYP1A2 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. Ropinirolkoncentrationerna 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 annat än då den potentiella fördelen för patienten överväger den eventuella risken för fostret.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av ropinirol på fertilitet hos människor. 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

Ropinirol Krka har påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, sömnhighet och/eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om 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 sömnnattackerna och sömnhigten har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningar är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Det har noterats om dessa biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar som monoterapi eller tilläggsterapi till levodopa.

Frekvenserna definieras som: 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 vid antingen studier för Parkinsons sjukdom med ropinirol depottabletter eller filmdragerade tabletter vid doser upp till 24 mg/dag eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

| | Monoterapi | Tillägsbehandling |
|--|--|-----------------------------------|
| <i>Immunsystemet</i> | | |
| Ingen känd frekvens | Hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus) | |
| <i>Psykiska störningar</i> | | |
| Vanliga | Hallucinationer | Förvirring |
| Mindre vanliga | Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställningar, paranoia. | |
| Ingen känd frekvens | 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 ropinirol (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet"). | |
| Ingen känd frekvens | Mani (se avsnitt 4.4), aggression*, dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) | |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | | |
| Mycket vanliga | Sömnhighet | Sömnhighet** |
| | Synkope | Dyskinesi*** |
| Vanliga | Yrsel (inklusive vertigo), plötsligt insomnande | |
| Mindre vanliga | Överdriven sömnhighet dagtid | |
| <i>Blodkärl</i> | | |
| Vanliga | | Postural hypotension, hypotension |
| Mindre vanliga | Postural hypotension, hypotension | |
| <i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</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>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</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.

** Somnolens har rapporterats mycket ofta i kliniska prövningar med den adjunktiva behandlingen med direktfrisättande tabletter och vanligen i kliniska prövningar i den adjunktiva behandlingen med depottabletter.

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

**** Illamående har rapporterats som mycket vanlig i kliniska studier vid direktfrisättande tabletter som tilläggsbehandling och som vanlig i kliniska studier med depottabletter som tilläggsbehandling.

***** 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 varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, 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 för att hämma utsöndringen av prolaktin.

Klinisk effekt

En 36-veckors, dubbelblind, crossoverstudie med tre perioder, i monoterapi, på 161 patienter med Parkinsons sjukdom i tidig fas visade att ropinirol depottablett inte var underlägsen (non-inferior) ropinirol filmdragerad (omedelbar frisättning) tablett när det gällde primär endpoint, förändring från baseline av behandlingen enligt Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score (en 3-punktsmarginal för icke underlägsenhet definierades på UPDRS motor score). Den justerade medelskillnaden mellan ropinirol depottablett och ropinirol filmdragerad (omedelbar frisättning) tablett 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 ropinirol depottablett hos patienter med Parkinsons sjukdom som inte optimalt kontrollerades på levodopa visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlägsenhet över placebo på den primära endpointen, ändring från baseline 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 baseline 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 baseline i vaken tid "on" med besvärliga dyskinesier vare sig från dagboksdata eller från UPDRS-posterna.

Studie 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 (omedelbar frisättning) tabletter en gång dagligen visade en maximal ökning av QT-intervallets duration vid 1 mg på 3,46 millisekunder (point estimate) jämfört med placebo. Den övre gränsen av det 95 %-iga ensidiga konfidensintervallet 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 på doser upp till 24 mg/dag har utförts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

I en steady-state-studie 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 (omedelbar frisättning) 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 (cirka 7 l/kg).

Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner via CYP1A2-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 upprepad oral tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats. Efter steady-state-tillförsel av ropinirol depottabletter var den interindividuella variabiliteten för C_{\max} mellan 30 % och 55 % och för AUC mellan 40 % och 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 som får regelbunden hemodialys, är oralt clearance för ropinirol reducerat med ungefär 30 %. Oralt 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 CYP1A2-aktivitet) förväntas gradvis leda till en ökad systemisk exponering av ropinirol för modern (se även avsnitt 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktiv toxicitet

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

Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i för modern toxiska doser resulterade i mindre fosterkroppsvikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ungefär två gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos (MRHD)), ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär tre gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildade tår vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger den högsta AUC vid MRHD). Det fanns inga teratogena effekter på råttor vid 120 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta AUC vid MRHD) och ingen påverkan på organogenesen hos kanin när administrerad ensam vid 20 mg/kg (9,5 gånger den genomsnittliga humana C_{\max} vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (4,8 gånger den genomsnittliga humana C_{\max} vid MRHD) administrerad till kaniner i kombination med oral L-dopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av fingrar än enbart L-dopa.

Toxikologi

Den toxikologiska profilen fastställs huvudsakligen av läkemedlets farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation. Endast hos albinoråttor iaktogs retinal degenerering i en långtidsstudie med hög dos (50 mg/kg/dag), troligen förbunden med ökad exponering för ljus.

Gentoxicitet

Gentoxicitet har inte iakttagits i den vanliga uppsättningen av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Karcinogenicitet

Från tvååriga studier som genomförts på mus och råttor vid doseringar på upp till 50 mg/kg/dag fanns inget belägg för någon karcinogen effekt på mus. På råttor var de enda läkemedelsrelaterade förändringarna Leydig-cellhyperplasi och testikeladenom som resulterar ur ropinirols hypoprolaktiniska effekt. Dessa förändringar anses vara arts specifika fenomen och utgör inte någon risk med hänsyn till den kliniska användningen 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

Tablettkärna:

Hypromellos, typ 2208
Laktosmonohydrat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Karbomerer 4000-11000 mPa.s
Hydrerad ricinolja
Magnesiumstearat

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Filmdragering:

Hypromellos, typ 2910
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, gul (E172)

Ropinirol Krka 4 mg och 8 mg depottabletter:

Filmdragering:

Hypromellos, typ 2910
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna tillhandahålls i kartonger med 10, 21, 28, 30, 42, 60, 84 och 90 depottabletter i blister (OPA/Al/PVC//Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 28050

4 mg: 28051

8 mg: 28052

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.04.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 14.11.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.5.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.