

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropinirol Orion 2 mg depottabletit  
Ropinirol Orion 4 mg depottabletit  
Ropinirol Orion 8 mg depottabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 2 mg ropinirolia (hydrokloridina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1,71 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi depottabletti sisältää 4 mg ropinirolia (hydrokloridina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 0,81 mg paraoranssia (E 110).

Yksi depottabletti sisältää 8 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

2 mg:n depottabletit: pinkki, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka halkaisija on  $6,8 \pm 0,1$  mm ja paksuus  $5,5 \pm 0,2$  mm.

4 mg:n depottabletit: vaaleanruskea, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka koko on  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm ja paksuus  $5,3 \pm 0,2$  mm.

8 mg:n depottabletit: punainen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka koko on  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm ja paksuus on  $5,2 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin taudin hoito seuraavasti:

- hoidon aloittaminen monoterapiana 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

Annos suositellaan titraamaan yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden mukaan. Ropinirolidepottabletit otetaan kerran päivässä, samaan aikaan joka päivä. Depottabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Ropinirolidepottabletit on nieltävä kokonaisina, niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa.

#### *Hoidon aloitus*

Ropinirolidepottablettien aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Annos suurennetaan toisesta hoitoviikosta alkaen 4 mg:ksi kerran vuorokaudessa. Hoitovaste saattaa olla havaittavissa ropinirolidepottablettien 4 mg:n vuorokausiannoksella.

Potilaat, joiden hoito aloitetaan annoksella 2 mg/vrk ropinirolia depottabletteina ja joille ilmaantuu haittaavia haittavaikutuksia, voivat hyötyä hoidon vaihtamisesta kalvopäällysteisiin (lääkeainetta välittömästi vapauttaviin) tabletteihin. Lääkeainetta välittömästi vapauttavia tabletteja otetaan pienempi vuorokausiannos, joka on jaettu kolmeen yhtä suureen annokseen.

#### *Hoito-ohjelma*

Potilaan hoitoa jatketaan pienimmällä ropinirolidepottablettiannoksella, joka pitää oireet hallinnassa.

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

Jos depottablettiannoksella 8 mg kerran vuorokaudessa 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.

Suosituksena on, että potilaalle määrätään tarvittavan annoksen saavuttamiseen tarvittava minimimäärä ropinirolidepottabletteja vahvimpia käytettävissä olevia ropinirolidepottabletteja käyttäen.

Jos hoito keskeytetään vuorokaudeksi tai sitä pidemmäksi ajaksi, annoksen uudelleentitrausta on harkittava (ks. edellä).

Kun Ropinirol Orion -depottabletteja annetaan lisälääkkeenä levodopaa saavalle potilaalle, levodopa-annosta saattaa olla mahdollista pienentää vähitellen kliinisen vasteen mukaisesti. Kliinisissä tutkimuksissa levodopa-annosta pienennettiin vähitellen noin 30 %:lla potilaista, jotka käyttivät samanaikaisesti ropinirolidepottabletteja. Jos potilaalla on pitkälle edennyt Parkinsonin tauti ja hän käyttää Ropinirol Orion -depottabletteja yhdistelmänä levodopan kanssa, Ropinirol Orion -depottablettihoidon alkutitrauksen aikana voi esiintyä dyskinesiaa. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että levodopa-annoksen pienentäminen voi vähentää dyskinesiaa (ks. kohta 4.8).

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

Kuten muutkin dopamiiniagonistit, ropinirolihoidon lopetetaan pienentämällä vuorokausiannosta vähitellen viikon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Siirtyminen kalvopäällysteisistä (lääkeainetta välittömästi vapauttavista) ropinirolitableteista ropinirolidepottabletteihin:*

Potilas voi siirtyä kalvopäällysteisten (lääkeaineen välittömästi vapauttavien) ropinirolitablettien ottamista seuraavana päivänä ropinirolidepottablettien ottamiseen. Ropinirolidepottablettien annoksen tulee perustua potilaan käyttämään kalvopäällysteisten (lääkeaineen välittömästi vapauttavien)

ropinirolitablettien kokonaisvuorokausiannokseen. Seuraavassa taulukossa esitetään suositellut annokset potilaille, jotka siirtyvät kalvopäällysteisistä (lääkeaineen välittömästi vapauttavista) ropinirolitableteista ropinirolidepottablettien käyttöön:

**Taulukko 1.** Siirtyminen kalvopäällysteisistä (lääkeainetta välittömästi vapauttavista) ropinirolitableteista ropinirolidepottabletteihin

<b>Kalvopäällysteiset (lääkeainetta välittömästi vapauttavat) ropinirolitabletit</b> Kokonaisvuorokausiannos (mg)	<b>Ropinirolidepottabletit</b> 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

Annos on ropinirolidepottablettien käyttöön siirtymisen jälkeen säädettävä terapeuttisen vasteen mukaan (ks. Hoidon aloitus ja Hoito-ohjelma edellä).

#### Lapset ja nuoret

Ropinirolidepottablettien käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

#### Iäkkäät

Ropinirolin puhdistuma on vähintään 65-vuotiailla potilailla noin 15 % heikompi kuin nuoremmilla. Vaikka annosta ei tarvitse muuttaa, ropiniroliansios on titrattava yksilöllisesti siedettävyyttä tarkoin seuraten, kunnes saavutetaan optimaalinen kliininen vaste. Vähintään 75-vuotiaille potilaille voidaan harkita annoksen titraamista hitaammin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavilla potilailla ei havaittu muutoksia ropinirolin puhdistumassa, mikä osoittaa, ettei tämän potilasryhmän annosta tarvitse muuttaa.

Loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla (hemodialyysia saavilla) ropinirolihoitoa saavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että tämän potilasryhmän annosta on säädettävä seuraavasti: ropinirolidepottablettien suositeltu aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen suurentamisen tästä edelleen on perustuttava siedettävyyteen ja tehoon. Jos potilas saa säännöllisesti hemodialyysihoitoa, ropinirolidepottablettien suurin suositeltu annos on 18 mg/vrk. Hemodialyysin jälkeen ei tarvita lisäannoksia (ks. kohta 5.2).

Ropinirolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) eivätkä saa säännöllisesti hemodialyysihoitoa.

#### Antotapa

Suun kautta.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), kun potilas ei saa säännöllisesti hemodialyysihoitoa.
- Maksan vajaatoiminta.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiset

Ropinirolin käyttöön liittyy uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtelukohtauksia, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai varoituseireita, on raportoitu (katso kohta 4.8). Potilaille pitää kertoa tästä ja heitä pitää neuvoa olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessä koneita ropinirolihoidon aikana. Niiden potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, täytyy välttää auton ajamista tai koneiden käyttämistä. Lisäksi saattaa olla tarpeen harkita annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

#### Psykiatriset tai psykoottiset sairaudet

Potilaita, joilla on tai on aiemmin ollut vakavia psykiatrisia tai psykoottisia sairauksia, tulee hoitaa dopamiiniagonisteilla vain, jos mahdollisesti saatavat hyödyt arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset riskit.

#### Impulssikontrollin häiriöt

Potilasta on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden ilmaantumisen havaitsemiseksi. Potilaalle ja häntä hoitavalle henkilölle on kerrottava, että dopamiiniagonisteilla, myös ropinirolilla, hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten sairaalloista pelihimoa, libidon voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista ja ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, on harkittava annoksen pienentämistä/hoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä.

#### Mania

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

#### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

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

#### Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä (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 ropinioliannoksen 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 ropinioliannoksen tilapäistä uudelleenantoa voidaan harkita.

#### Hallusinaatiot

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

#### Nopea kulkeutuminen maha-suolikanavan läpi

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

#### Hypotensio

Hypotension riskin vuoksi suositellaan verenpaineen seuraamista, etenkin hoidon alussa, jos potilaalla on vaikea-asteinen sydän- ja verisuonitauti (etenkin sepelvaltimotauti).

#### Apuaineet

Ropinirol Orion 2 mg depottabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Ropinirol Orion 4 mg depottabletit sisältävät atsoväriaine paraoranssia (E 110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Ropinirol Orion 2 mg, 4 mg ja 8 mg depottabletit sisältävät alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ropinirolin ja levodopan tai domperidonin välillä ei esiinny sellaisia yhteisvaikutuksia, jotka edellyttäisivät näiden lääkevalmisteiden annoksen muuttamista.

Neuroleptit ja muut keskushermostoon vaikuttavat dopamiiniantagonistit, kuten sulpiridi tai metoklopramidi, saattavat heikentää ropinirolin tehoa, joten näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Ropinirolipitoisuuden plasmassa on havaittu suurentuneen, kun potilas on käyttänyt suuria estrogeeniannoksia. Jos potilas käyttää ennestään hormonikorvaushoitoa, ropinirolihoidon voidaan aloittaa tavanomaiseen tapaan. Ropinioliannosta saattaa kuitenkin olla tarpeen muuttaa kliinisen vasteen mukaisesti, jos hormonikorvaushoito lopetetaan tai aloitetaan ropinirolihoidon aikana.

Ropinirol metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -isoentsyymien CYP1A2 kautta. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa (kalvopäällysteisinä [lääkeaineen välittömästi vapauttavina] tabletteina kolme kertaa vuorokaudessa otetulla 2 mg:n annoksella) todettiin, että siprofloksasiini suurensi ropinirolin  $C_{max}$ -arvoa 60 % ja AUC-arvoa 84 %, mihin saattaa liittyä haittavaikutusten riski. Ropinirolia jo ennestään saavien potilaiden ropinioliannosta saattaa olla siten tarpeen muuttaa, kun aloitetaan tai lopetetaan hoito lääkevalmisteilla, joiden tiedetään estävän CYP1A2-entsyymiä. Tällaisia lääkevalmisteita ovat mm. siprofloksasiini, enoksasiini ja fluvoksamiini.

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin ropinirolin (kalvopäällysteisinä [lääkeaineen välittömästi vapauttavina] tabletteina kolme kertaa vuorokaudessa otetulla 2 mg:n annoksella) ja CYP 1A2:n substraatin teofylliinin yhteisvaikutuksia, ei todettu muutoksia kummankaan lääkeaineen (ropinirolin tai teofylliinin) farmakokinetiikassa.

Tupakoinnin tiedetään indusoivan CYP1A2-metaboliaa, joten jos potilas lopettaa tai aloittaa tupakoinnin ropinirolihoidon aikana, annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ropinirolihoidon saavia potilaita, joilla esiintyy hallusinaatioita, uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtelukohtauksia, on kehoitettava välttämään auton ajoa tai toimintoja, joissa vireyden heikentyminen voi aiheuttaa vakavan vammautumisen tai kuoleman vaaran potilaalle itselleen tai muille (esim. koneiden käyttö), kunnes tällaiset toistuvat kohtaukset ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. kohta 4.4.).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaisesti (taulukko 2). Haittojen yhteydessä on maininta siitä, onko niitä raportoitu kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vai yhdistelmähoidossa levodopan kanssa.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2.** Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat ovat saaneet joko ropinirolidepottabletteja tai kalvopäällysteisiä (lääkeainetta välittömästi vapauttavia) tabletteja (suurin käytetty annos 24 mg/vrk), tai markkinoille tulon jälkeen.

	<u>Monoterapiassa</u>	<u>Yhdistelmähoidossa</u>
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Tuntematon:	Yliherkkyysoireet (kuten nokkosihottuma, angioedeema, ihottuma, kutina)	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Yleinen:	Hallusinaatiot	
		Sekavuus
Melko harvinainen:	Psykoottiset reaktiot (muut kuin aistiharhat), kuten delirium, harhaluulot, vainoharhaisuus	
Tuntematon:	Dopamiiniagonisteilla, mukaan lukien ropinirolilla, hoidetuilla potilailla voi ilmetä impulssikontrollin häiriöitä: pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, yliseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä (ks. kohta 4.4)	
	Mania (ks. kohta 4.4)	
	Aggressiivisuus*	
	Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleinen:	Uneliaisuus	Uneliaisuus**
	Synkopee	Dyskinesia***
Yleinen:	Huimaus (myös heitehuimaus), äkillinen nukahtelu	
Melko harvinainen:	Voimakas päiväaikainen uneliaisuus	
<i>Verisuonisto</i>		
Yleinen:		Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio
Melko harvinainen:	Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Melko harvinainen:	Hikka	
<i>Ruuansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi	Pahoinvointi****
Yleinen:	Ummetus, närästys	
	Oksentelu, vatsakipu	

<i>Maksa ja sappi</i>	
Tuntematon:	Maksareaktiot, lähinnä suurentunut maksaentsyymipitoisuus
<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 välittömästi vapauttavilla tableteilla ja yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta hitaasti vapauttavilla tableteilla.

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dopamiiniagonistit, ATC-koodi N04BC04.

#### Vaikutusmekanismi

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



Ropiniroli lievittää Parkinsonin taudille ominaista dopamiinin puutosta stimuloimalla striataalisia dopamiinireseptoreita.

Ropiniroli vaikuttaa hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen ja estää prolaktiinin eritystä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

36 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, kolmijaksoinen ristikkäistutkimus, johon osallistui 161 alkuvaiheen Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, osoitti että ropinirolidepottabletit olivat samanveroisia kuin kalvopäällysteiset (lääkeainetta välittömästi vapauttavat) ropinirolitabletit ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli hoitojen välinen ero muutoksessa alkutilanteesta motorista toimintakykyä mittaavan Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) -asteikon mukaan (UPDRS-asteikolla määritettiin kolmikohtainen samanveroisuusmarginaali [non-inferiority margin]). Suhteutettu keskimääräinen ero ropinirolidepottablettien ja kalvopäällysteisten (lääkeainetta välittömästi vapauttavien) ropinirolitablettien välillä tutkimuksen päätetapahtuman suhteen oli -0,7 pistettä (95 %:n luottamusväli: [-1,51, 0,10],  $p = 0,0842$ ).

Kun lääkitys vaihdettiin yön yli vastaavaan annokseen toista tablettimuotoa, haittavaikutusprofiilien välillä ei ollut eroa ja alle 3 %:lla potilaista annosta oli tarpeen muuttaa. (Kaikki annosmuutokset olivat yhden annostason lisäyksiä. Yhdenkään potilaan annosta ei tarvinnut pienentää.)

24 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, rinnakkaisryhmätutkimus, jossa tutkittiin ropinirolidepottabletteja Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joiden oireita levodopa ei pitänyt hallinnassa optimaalisesti, osoitti että ropinirolidepottablettihoito oli kliinisesti olennaisesti ja tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, muutos alkutilanteen hereilläoloajan ”off”-ajassa (korjattu keskimääräinen ero hoitojen välillä oli -1,7 tuntia (95 %:n luottamusväli: [-2,34, -1,09],  $p < 0,0001$ ). Tätä tulosta tukivat toissijaisten tehon parametrien tulokset: muutos kokonaishereilläoloajan ”on”-ajassa (+1,7 tuntia (95 %:n luottamusväli: [1,06, 2,33],  $p < 0,0001$ ) ja kokonaishereilläoloajan ”on”-ajassa ilman hankalia dyskinesioita (+1,5 tuntia (95 %:n luottamusväli: [0,85, 2,13],  $p < 0,0001$ ). Tärkeä seikka oli kuitenkin, etteivät päiväkirjakorttien tiedot tai UPDRS-tiedot osoittaneet lainkaan lisäystä lähtötilanteen hereilläoloajan ”on”-ajassa, johon liittyy haittaavia dyskinesioita.

#### Tutkimus ropinirolin vaikutuksista sydämen repolarisaatioon

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla tehtiin perusteellinen QT-aikatutkimus. Tutkimuksessa annettiin 0,5, 1, 2 ja 4 mg:n ropinioliannoksia kalvopäällysteisinä (lääkeaineen heti vapauttavina) tabletteina kerran vuorokaudessa. QT-aika piteni eniten 1 mg:n annoksella 3,46 millisekuntia (pistearvio) verrattuna lumelääkkeeseen. Yksitahoisen 95 %:n luottamusvälin yläraja suurimmalle keskimääräiselle vaikutukselle oli alle 7,5 millisekuntia. Suurimpien ropinioliannosten vaikutusta ei ole tutkittu systemaattisesti.

Perusteellisesta QT-aikatutkimuksesta saatavissa oleva kliininen tieto ei viittaa QT-ajan pidentymisriskiin, kun ropinioliannos on enintään 4 mg/vrk. QT-ajan pidentymisen vaaraa ei kuitenkaan voida sulkea pois, koska annokseen 24 mg/vrk saakka ei ole tehty perusteellisia QT-aikatutkimuksia.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

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

Vakaan tilan tutkimuksessa, jossa 25 Parkinson-potilasta sai 12 mg ropinirolia kerran vuorokaudessa depottabletteina, runsasrasvainen ateria lisäsi systeemistä altistusta ropinirolille: AUC suureni keskimäärin 20 % ja  $C_{max}$  suureni keskimäärin 44 %.  $T_{max}$  saavutettiin 3,0 tuntia myöhemmin. Näillä muutoksilla ei kuitenkaan ole todennäköisesti kliinistä merkitystä (esim. haittojen lisääntymisenä).

Ropinirolidepottableteilla ja (lääkeaineen välittömästi vapauttavilla) kalvopäällysteisillä ropinirolitableteilla saavutetaan verrannollinen systeeminen altistus ropinirolille, kun vuorokausiannos on sama.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Ropinirolin puhdistuma perustuu pääasiassa CYP1A2-metaboliaan. Ropinirolin metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Tärkeimmän metaboliitin teho on dopaminergistä tehoa mittaavissa eläinmalleissa vähintään 100 kertaa heikompi kuin ropinirolin teho.

#### Eliminaatio

Ropiniroli eliminoituu systeemisestä verenkierrosta siten, että sen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Systeemisen altistuksen suureneminen ( $C_{max}$  ja AUC) on terapeuttisella annosvälillä jokseenkin annosriippuvaista. Ropinirolin oraalissa puhdistumassa ei ole suun kautta otettuna havaittavissa eroja kerta-annoksen 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 farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Parkinson-potilailla.

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat säännöllisesti hemodialyysihoitoa, ropinirolin oraalinen puhdistuma on noin 30 % heikompi. Metaboliittien SKF-104557 ja SKF-89124 oraaliset puhdistumat vähenivät myös vastaavasti noin 80 % ja 60 %. Sen vuoksi suurin tälle Parkinsonin tautia sairastavalle potilasryhmälle suositeltu annos 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 tiineille rotille emolle toksisina annoksina alensi sikiöiden painoa tasolla 60 mg/kg/vrk (rottien AUC-arvojen keskiarvo noin kaksinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella), lisäsi sikiöiden kuolemia tasolla 90 mg/kg/vrk (AUC noin kolminkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) ja varpaiden epämuodostumia tasolla 150 mg/kg/vrk (AUC noin viisinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella). Tasolla 120 mg/kg/vrk (AUC noin nelinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) rotalla ei todettu viitteitä teratogeenisuudesta eikä kaniinilla

vaikutuksesta organogeneesiin, kun ropinirolia annettiin yksinään 20 mg/kg (9,5 kertaa ihmisen  $C_{max}$ -keskiarvo ihmisille suositellulla enimmäisannoksella). Kuitenkin ropinirolin annostelu kaniineille annoksella 10 mg/kg (4,8 kertaa ihmisen  $C_{max}$ -keskiarvo ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) aiheutti yhdessä oraalisen levodopan kanssa enemmän ja vaikeampia varpaiden epämuodostumia kuin levodopa yksinään.

### Toksikologia

Toksikologiaprofiili määräytyy pääasiassa ropinirolin farmakologisen vaikutuksen mukaan: käyttäytymismuutokset, hypoprolaktinemia, verenpaineen lasku ja sydämen sykkeen hidastuminen, ptoosi ja salivaatio. Retinan degeneraatiota havaittiin ainoastaan albiinorotilla, kun pitkäaikaistutkimuksessa käytettiin suurimpia annoksia (50 mg/kg/vrk). Tämä vaikutus liittyi todennäköisesti lisääntyneeseen altistukseen valolle.

### Genotoksisuus

Genotoksisuutta ei havaittu tavanomaisissa *in vitro*- eikä *in vivo* -testisarjoissa.

### Karsinogeenisuus

Kaksivuotisissa tutkimuksissa hiirellä ja rotalla annettiin annoksia 50 mg/kg saakka. Hiirellä ei esiintynyt viitteitä karsinogeenisuudesta. Rotalla ainoat ropiniroliin liittyvät leesiot olivat ropinirolin hypoprolaktinemia vaikutuksen 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.  $IC_{50}$  on 5-kertainen verrattuna odotettavissa olevaan maksimipitoisuuteen plasmassa, kun potilas saa suurinta suositeltua annosta (24 mg/vrk), ks. kohta 5.1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tablettiydin*

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B  
Hydroksiipropyylimetyyliselluloosa (E464)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kopovidoni  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin päällyste*

##### *Ropinirol Orion 2 mg depottabletit:*

Laktoosimonohydraatti  
Hydroksiipropyylimetyyliselluloosa (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini  
Punainen rautaoksidi (E172)

##### *Ropinirol Orion 4 mg depottabletit:*

Titaanidioksidi (E171)  
Hydroksiipropyylimetyyliselluloosa (E464)  
Makrogoli 400  
Indigokarmiini (E132)  
Paraoranssi (E110)

*Ropinirol Orion 8 mg depottabletit:*  
Titaanidioksidi (E171)  
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (E464)  
Makrogoli 400  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.  
Ensimmäisen avaamisen jälkeen:  
Purkki: 90 vrk.  
Läpipainopakkaus: ei oleellinen.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*Ropinirol Orion 2 mg depottabletit:*  
Ropinirol Orion on pakattu valkoiseen 21, 28 tai 84 tablettia sisältävään läpinäkymättömään PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaukseen tai valkoiseen 84 tablettia sisältävään läpinäkymättömään HDPE-purkkiin, jossa on kierteillä varustettu turvasuljin ja kuivausainetta.

*Ropinirol Orion 4 mg depottabletit:*  
Ropinirol Orion on pakattu valkoiseen 21, 28 tai 84 tablettia sisältävään läpinäkymättömään PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaukseen tai valkoiseen 84 tablettia sisältävään läpinäkymättömään HDPE-purkkiin, jossa on kierteillä varustettu turvasuljin ja kuivausainetta.

*Ropinirol Orion 8 mg depottabletit:*  
Ropinirol Orion on pakattu 21, 28 tai 84 tablettia sisältävään läpinäkymättömään PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaukseen tai valkoiseen 84 tablettia sisältävään läpinäkymättömään HDPE-purkkiin, jossa on kierteillä varustettu turvasuljin ja kuivausainetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

2 mg: 29456

4 mg: 29457

8 mg: 29458

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.9.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.10.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropinirol Orion 2 mg depottabletter  
Ropinirol Orion 4 mg depottabletter  
Ropinirol Orion 8 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 2 mg ropinirol (i form av hydroklorid).  
Hjälpämne med känd effekt: 1,71 mg laktos (i form av monohydrat).

En depottablett innehåller 4 mg ropinirol (i form av hydroklorid).  
Hjälpämne med känd effekt: 0,81 mg para-orange (E110).

En depottablett innehåller 8 mg ropinirol (i form av hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Depottabletter 2 mg: rosa, rund, bikonvex tablett vars diameter är  $6,8 \pm 0,1$  mm och tjocklek  $5,5 \pm 0,2$  mm.

Depottabletter 4 mg: ljusbrun, oval, bikonvex tablett vars storlek är  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm och tjocklek  $5,3 \pm 0,2$  mm.

Depottabletter 8 mg: röd, oval, bikonvex tablett vars storlek är  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm och tjocklek  $5,2 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av Parkinsons sjukdom enligt följande:

- som monoterapi då behandlingen inleds för att senarelägga inledningen med levodopa
- kombinationsbehandling med levodopa, då sjukdomen framskridit till ett skede då effekten av levodopa försvagas eller blir slumpmässig och behandlingens effekt varierar ("end of dose"- eller "on-off"-fluktuationer)

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Det rekommenderas att dosen titreras individuellt enligt effekt och tolerans. Ropinirol depottabletter ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletten kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

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

#### *Inledande av behandling*

Startdosen med ropinirol depottabletter är 2 mg en gång per dygn under den första veckan. Dosen höjs till 4 mg en gång per dygn från den andra behandlingsveckan. Terapisvar kan ses vid dosen 4 mg per dygn med ropinirol depottabletter.

Patienter som inleder behandlingen med dosen 2 mg/dygn av ropinirol depottabletter och som får skadliga biverkningar, kan gynnas av att byta till behandling med filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter. Tabletter med omedelbar frisättning av läkemedelssubstansen tas i lägre dygnsdoser som är uppdelade på tre lika stora doser.

#### *Behandlingsprogram*

Behandling av patienten fortsätter med den lägsta dosen av ropinirol depottabletter som ger symtomatisk kontroll.

Om symtomatisk kontroll inte uppnås eller inte kan upprätthållas med depottablett-dosen 4 mg en gång per dygn, kan dygnsdosen höjas med 2 mg per vecka eller med längre intervall upp till dosen 8 mg per dygn av ropinirol depottabletter.

Om fullgod symtomkontroll fortfarande inte uppnås eller inte kan upprätthållas med depottablett-dosen 8 mg en gång per dygn, kan dygnsdosen höjas med 2–4 mg per varannan vecka eller med längre intervall. Den maximala dygnsdosen av ropinirol depottabletter är 24 mg.

Det rekommenderas att det minsta antalet ropinirol depottabletter förskrivs till patienten för att uppnå den önskvärda dosen, genom att använda den högsta tillgängliga styrkan av ropinirol depottabletter.

Om behandlingen avbryts i ett dygn eller för en längre tid, ska en ny titrering av dosen övervägas (se ovan).

När Ropinirol Orion-depottabletter ges som tilläggsbehandling till patienter som behandlas med levodopa, kan dosen av levodopa eventuellt minska gradvis i förhållande till det kliniska svaret. I kliniska studier minskades levodopadosen gradvis hos ca 30 % av patienterna som samtidigt använde ropinirol depottabletter. Om patienten har avancerad Parkinsons sjukdom och samtidigt använder Ropinirol Orion-depottabletter i kombination med levodopa, kan det uppträda dyskinesi vid den initiala titreringen av behandlingen med Ropinirol Orion-depottabletter. I kliniska studier har det observerats att en minskning av levodopadosen kan minska dyskinesi (se avsnitt 4.8).

Vid övergång från en annan dopaminagonist till ropinirol, ska instruktioner från innehavaren av godkännandet för försäljning följas gällande utsättning av läkemedelsbehandlingen, före ropinirolbehandlingen inleds.

I likhet med andra dopaminagonister, ska behandlingen med ropinirol utsättas genom att sänka dygnsdosen gradvis under en veckas tid (se avsnitt 4.4).

#### *Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till ropinirol depottabletter*

Patienten kan övergå från att inta filmdragerade (omedelbar frisättning) ropiniroltabletter till att följande dag inta ropinirol depottabletter. Dosen av ropinirol depottabletter ska baseras på den totala dygnsdosen

av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som patienten använde. I följande tabell presenteras de rekommenderade doserna för patienter som övergår från filmdragerade (omedelbar frisättning) ropiniroltabletter till användningen av ropinirol depottabletter:

**Tabell 1.** Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till ropinirol depottabletter

<b>Filmdragerade (omedelbar frisättning) ropiniroltabletter</b> Total dygnsdos (mg)	<b>Ropinirol depottabletter</b> Total dygnsdos (mg)
0,75–2,25	2
3–4,5	4
6	6
7,5–9	8
12	12
15–18	16
21	20
24	24

Efter övergång till ropinirol depottabletter ska dosen justeras enligt det terapeutiska svaret (se ovan: Inledande av behandling och Behandlingsprogram).

#### Barn och ungdomar

Ropinirol depottabletter rekommenderas inte för användning hos barn under 18 år, eftersom data kring effekt och säkerhet saknas.

#### Äldre

Hos patienter som är 65 år eller äldre är clearance för ropinirol ca 15 % lägre än hos yngre patienter. Även om dosjustering inte krävs ska ropiniroidosen titreras individuellt, samtidigt som toleransen följs noga, tills ett optimalt kliniskt svar uppnås. Hos patienter som är 75 år och äldre kan en långsammare dositering övervägas.

#### Njursvikt

Hos patienter med lindrig eller måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–50 ml/min) har inga förändringar i clearance av ropinirol observerats, vilket innebär att ingen dosjustering krävs i denna patientgrupp.

I en studie av patienter med njursjukdom i slutskedet (som behandlas med hemodialys) som får ropinirolbehandling konstaterades det att dosen för denna patientgrupp ska justeras enligt följande: den rekommenderade initialdosen av ropinirol depottabletter är 2 mg en gång per dygn. En ytterligare upptrappning av dosen ska baseras på tolerans och effekt. Om patienten får regelbunden hemodialysbehandling är den högsta rekommenderade dosen av ropinirol depottabletter 18 mg/dygn. Inga tilläggdoser krävs efter hemodialys (se avsnitt 5.2).

Användningen av ropinirol hos patienter med svår njursvikt (kreatininclearance under 30 ml/min) som inte behandlas med en regelbunden hemodialys, har inte studerats.

#### Administreringsätt



Oral administrering.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min) då patienten inte får regelbunden hemodialysbehandling.
- Leversvikt.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker

Användning av ropinirol har associerats med sömnhet och plötsliga sömnattacker, speciellt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan att vara medveten om det eller utan förvarning, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienterna ska informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller vid användning av maskiner under ropinirolbehandlingen. De patienter som upplevt sömnhet och/eller akuta sömnattacker ska undvika att framföra fordon eller använda maskiner. En minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen ska övervägas.

##### Psykiska eller psykotiska störningar

Patienter som lider av eller tidigare lidit av allvarliga psykiska eller psykotiska störningar ska behandlas med dopaminagonister endast om möjliga fördelar uppskattas överväga möjliga risker.

##### Störd impuls kontroll

Patienten ska följas regelbundet med avseende på uppkomst av störningar i impuls kontrollen. Patienten och personen som vårdar patienten ska uppmärksammas om att det hos patienter som behandlas med dopaminagonister, även ropinirol, kan förekomma beteendestörningar som är associerade med störningar i impuls kontrollen, såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt slösande och köpande, hetsätning och tvångsmässigt ätande. Om dessa symtom uppkommer ska en minskning av dosen/avbrytande av behandlingen genom gradvis uttrappning av dosen övervägas.

##### 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 Orion tabletter. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar sådana symtom.

##### Malignt neuroleptikasyndrom

I samband med plötslig utsättning av en dopaminerg behandling har symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom rapporterats. Därför är det rekommenderat att trappa ut behandlingen gradvis (se avsnitt 4.2).

##### Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

DAWS har rapporterats i samband med användning av dopaminagonister, även med ropinirol (se avsnitt 4.8). Då behandlingen av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas ska ropiniroidosen sättas ut gradvis (se avsnitt 4.2). Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll eller som får höga dygnsdoser och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa högre risk att utveckla DAWS. Utsättningssymtom kan vara apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som inte svarar på levodopa. Innan ropinirol gradvis trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om eventuella utsättningssymtom. Patienterna ska övervakas noga under gradvis nedtrappning och

utsättning av dosen. Vid svåra och/eller ihållande utsättningsymtom kan tillfällig återinsättning av ropinirol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

#### Hallucinationer

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

#### Snabb gastrointestinal passage

Ropinirol Orion-depottabletter har utvecklats för att frisätta läkemedel under en 24-timmarsperiod. Den aktiva substansen frisätts kanske inte fullständigt om läkemedlet passerar magtarmkanalen snabbt. I dessa fall kan läkemedelsrester utsöndras ur kroppen via avföringen.

#### Hypotension

På grund av risk för hypotension rekommenderas det att blodtrycket kontrolleras, speciellt i början av behandlingen, om patienten lider av svår kardiovaskulär sjukdom (speciellt kransartärsjukdom).

#### Hjälpämnen

Ropinirol Orion 2 mg depottabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Ropinirol Orion 4 mg depottabletter innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan ge allergiska reaktioner.

Ropinirol Orion 2 mg, 4 mg och 8 mg depottabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktioner uppstår mellan ropinirol och levodopa eller domperidon som skulle kräva en dosjustering av dessa läkemedel.

Neuroleptika och andra dopaminantagonister som påverkar det centrala nervsystemet, såsom sulpirid eller metoklopramid, kan minska effekten hos ropinirol och därför ska samtidig användning av dessa läkemedel undvikas.

Förhöjda koncentrationer av ropinirol i plasma har observerats hos patienter som använt höga östrogendoser. Om patienten redan från tidigare använder en hormonell substitutionsbehandling kan ropinirolbehandlingen inledas på ett vanligt sätt. Ropiniroidosen kan ändå behöva justeras enligt det kliniska svaret om den hormonella substitutionsbehandlingen avbryts eller påbörjas under ropinirolbehandlingen.

Ropinirol metaboliseras i huvudsak via cytokrom P450-isoenzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (med en dos av ropinirol filmdragerade [omedelbar frisättning] tabletter på 2 mg tre gånger per dygn) hos patienter med Parkinsons sjukdom visade att ciprofloxacin ökade  $C_{max}$  med 60 % och AUC med 84 % hos ropinirol, vilket kan innebära en risk för biverkningar. Hos patienter som får ropinirol sedan tidigare kan en justering av ropiniroidosen behövas om behandling inleds eller avslutas med läkemedel som är kända hämmare av enzymet CYP1A2. Sådana läkemedel är bl.a. ciprofloxacin, enoxacin och fluvoxamin.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (med en dos av ropinirol filmdragerade [omedelbar frisättning] tabletter på 2 mg tre gånger per dygn) och teofyllin, ett substrat för CYP1A2, hos patienter

med Parkinsons sjukdom, sågs ingen förändring i farmakokinetiken hos någotdera av läkemedlen (ropinirol eller teofyllin).

Rökning är en känd inducerare av CYP1A2-metabolism, så ifall patienten slutar eller börjar röka under ropinirolbehandlingen kan en dosjustering behövas.

Hos patienter som använt ropinirol och vitamin K-antagonister, har förändringar i INR-värden rapporterats. Klinisk uppföljning och ytterligare övervakning av INR är indicerat.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det saknas tillräckliga data om användningen av ropinirol hos gravida kvinnor. Koncentrationen av ropinirol kan öka gradvis under graviditeten (se avsnitt 5.2).

I djurstudier har reproduktionstoxicitet observerats (se avsnitt 5.3). Eftersom den eventuella risken för människan inte är känd, rekommenderas det att ropinirol inte används under graviditeten, om inte den potentiella nyttan för patienten anses vara större än riskerna för fostret.

##### Amning

Ropinirol och dess metaboliter har visats överföras till mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om ropinirol och dess metaboliter utsöndras i människans bröstmjolk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ammande mödrar ska inte använda ropinirol, eftersom det kan hämma laktationen.

##### Fertilitet

Data saknas kring effekten av ropinirol på människans fertilitet. I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter på implantationen, men inga effekter sågs på fertiliteten hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, sömnhet och/eller plötsliga sömnnattacker ska uppmanas att undvika att framföra fordon eller utföra andra aktiviteter där nedsatt vakenhet kan orsaka risk för allvarliga bestående skador eller död för patienten själv eller för andra (t.ex. användning av maskiner), tills dessa upprepade attacker och sömnhet har upphört (se avsnitt 4.4).

#### **4.8 Biverkningar**

Rapporterade biverkningar är listade nedan enligt organsystem och frekvens (tabell 2). I samband med biverkningarna har det noterats om de rapporterats i kliniska prövningar som monoterapi eller i kombinationsbehandling med levodopa.

Frekvenserna anges 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 frekvensklass är biverkningarna presenterade enligt allvarlighetsgrad i fallande ordning.

**Tabell 2.** Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier hos patienter med Parkinsons sjukdom, där patienterna antingen fått ropinirol depottabletter eller filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter högsta använda dos 24 mg/dygn eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

	<u>Monoterapi</u>	<u>Kombinationsbehandling</u>
<i>Immunsystemet</i>		
Ingen känd frekvens:	Överkänslighetsreaktioner (såsom urtikaria, angioödem, utslag, klåda)	
<i>Psykiska störningar</i>		
Vanliga:	Hallucinationer	
		Konfusion
Mindre vanliga:	Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer), såsom delirium, vanföreställningar, paranoia	
Ingen känd frekvens:	Hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive ropinirol, kan det förekomma impuls kontrollstörningar: patologiskt spelberoende, ökad sexualdrift, hypersexualitet, tvångsmässigt slösande eller köpbeteende, hetsätande och tvångsmässigt ätande (se avsnitt 4.4).	
	Mani (se avsnitt 4.4)	
	Aggressivitet*	
	Syndrom associerat med dysreglering av dopamin	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Mycket vanliga:	Sömnighet	Sömnighet**
	Synkope	Dyskinesi***
Vanliga:	Yrsel (även svindel), plötsligt insomnande	
Mindre vanliga:	Överdriven sömnighet under dagtid	
<i>Blodkärl</i>		
Vanliga:		Postural hypotension, hypotension
Mindre vanliga:	Postural hypotension, hypotension	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Mindre vanliga:	Hicka	
<i>Magtarmkanalen</i>		
Mycket vanliga:	Illamående	Illamående****
Vanliga:	Förstoppning, halsbränna	
	Kräkningar, buksmärta	
<i>Lever och gallvägar</i>		
Ingen känd frekvens:	Leverreaktioner, främst förhöjda koncentrationer av leverenzym	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
Ingen känd frekvens:	Spontal penil erektion	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Vanliga:	Perifert ödem	
	Benödem	

Ingen känd frekvens:	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist, omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettning och smärta.*****
----------------------	--

- \* Aggressivitet har förknippats med psykotiska reaktioner såväl som tvångsmässiga symtom.
- \*\* Sömnighet har i kliniska studier rapporterats vara mycket vanligt vid kombinationsbehandling med tabletter med omedelbar frisättning och vanligt i kombinationsbehandling med depottabletter.
- \*\*\* Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda under den initiala titreringen med ropinirol. Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra dyskinesi (se avsnitt 4.2).
- \*\*\*\* Illamående har i kliniska studier rapporterats vara mycket vanligt vid kombinationsbehandling med tabletter med omedelbar frisättning och vanligt i kombinationsbehandling med depottabletter.
- \*\*\*\*\* Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtomen vid en överdosering med ropinirol är relaterade till den dopaminerga aktiviteten av ropinirol. Dessa symtom kan lindras genom adekvat dopaminantagonistbehandling, såsom neuroleptika eller metoklopramid.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminagonister, ATC-kod: N04BC04.

#### Verkningsmekanism

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

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

Ropinirol verkar på hypotalamus och hypofysen och hämmar prolaktinutsöndring.

#### Klinisk effekt och säkerhet

En 36 veckors dubbelblind, crossoverstudie med tre perioder, i monoterapi, på 161 patienter med Parkinsons sjukdom i tidig fas visade att ropinirol depottabletter och ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter var likvärdiga när det gällde det primära effektmåttet. Effektmåttet var förändringar mellan behandlingarna jämfört med baslinjen enligt Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-skalan som mäter motorisk funktionsförmåga (på UPDRS-skalen definierades en 3-

punktsmarginal för likvärdighet [non-inferiority margin]). Den justerade medelskillnaden mellan ropinirol depottabletter och filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter enligt studiens effektmått var – 0,7 poäng (95 % KI: [-1,51, 0,10],  $p=0,0842$ ).

Då medicineringen byttes över natten till en motsvarande dos av den andra tablettformen fanns ingen skillnad mellan 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 med ropinirol depottabletter hos patienter med Parkinsons sjukdom där levodopa inte medförde optimal symtomatisk kontroll, visade att en behandling med ropinirol depottabletter var kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlägsen placebo på det primära effektmåttet, förändring från baslinjen av ”off”-tiden under vaken tid (justerad genomsnittlig skillnad mellan behandlingarna var -1,7 timmar (95 % KI: [-2,34, -1,09],  $p < 0,0001$ ). Detta bekräftades av resultat från de sekundära effektivitetsparametrarna: förändring av ”on”-tiden under den totala vakentiden (+1,7 timmar (95 % KI: [1,06, 2,33],  $p < 0,0001$ ) och förändring av ”on”-tiden utan besvärliga dyskinesier under den totala vakentiden (+1,5 timmar (95 % KI: [0,85, 2,13],  $p < 0,0001$ ). En viktig poäng är ändå att dagboksdatan eller UPDRS-informationen inte visade någon som helst ökning i ”on”-tiden under den vakna tiden med besvärliga dyskinesier jämfört med baslinjen.

#### Studie av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

Hos friska frivilliga män och kvinnor utfördes en grundlig studie av QT-tiden. I studien gavs doserna 0,5, 1, 2 och 4 mg en gång per dygn av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter. Med dosen 1 mg förlängdes QT-tiden mest, 3,46 millisekunder (punkttestimat) jämfört med placebo. Den övre gränsen av det 95-procentiga ensidiga konfidensintervallet för den största medeleffekten var mindre än 7,5 millisekunder. Effekten av högre ropiniroidoser har inte studerats systematiskt.

Tillgängliga kliniska data från en grundlig studie av QT-tiden tyder inte på någon ökad risk för förlängning av QT-tiden då ropiniroidosen är högst 4 mg/dygn. Risken för förlängning av QT-tiden kan ändå inte uteslutas eftersom ingen grundlig studie av QT-tiden utfördes med doser upp till 24 mg/dygn.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Biotillgängligheten för ropinirol är ca 50 % (36–57 %). Då ropinirol depottabletten tas oralt ökar koncentrationen i plasma långsamt. Den genomsnittliga tiden för att uppnå den maximala koncentrationen ( $C_{max}$ ) är vanligtvis 6–10 timmar.

I en steady state studie, där 25 patienter med Parkinsons sjukdom fick 12 mg ropinirol depottabletter en gång per dygn, ökade en måltid med högt fetthinnehåll den systemiska exponeringen för ropinirol: AUC ökade i genomsnitt med 20 % och  $C_{max}$  ökade i genomsnitt med 44 %.  $T_{max}$  uppnåddes 3,0 timmar senare. Dessa förändringar har troligtvis ändå inte någon klinisk betydelse (t.ex. ökning av biverkningar).

Den systemiska exponeringen för ropinirol är jämförbar med ropinirol depottabletter och filmdragerade (omedelbar frisättning) ropiniroltabletter då dygnsdosen är samma.

### Distribution

Läkemedelssubstansens bindning till plasmaproteiner är låg (10–40 %). Eftersom ropinirol är mycket lipofil är dess distributionsvolym stor (ca 7 l/kg).

### Metabolism

Clearance av ropinirol baseras huvudsakligen på CYP1A2-metabolism. Ropinirols metaboliter utsöndras huvudsakligen via urinen. Huvudmetabolitens effekt är åtminstone 100 gånger svagare än ropinirol vad gäller den dopaminerga effekten testad i djurmodeller.

#### Eliminering

Ropinirol elimineras från den systemiska blodcirkulationen med en genomsnittlig eliminationshalveringstid på ca 6 timmar. Ökningen av den systemiska exponeringen ( $C_{\max}$  och AUC) är på det terapeutiska dosintervallet något dosberoende. Inga skillnader i oralt clearance av ropinirol har observerats efter en oral engångsdos eller efter upprepade doser. De farmakokinetiska parametrarna har varierat mycket mellan individer. Då steady state uppnåtts med ropinirol depottabletter är den interindividuella skillnaden i  $C_{\max}$ -värden 30–55 % och i AUC-värden 40–70 %.

#### Njursvikt

Inga förändringar i farmakokinetiken hos ropinirol har observerats hos Parkinsons patienter med lindrig eller måttlig njursvikt.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet eller som får regelbunden behandling med hemodialys, är oralt clearance av ropinirol ca 30 % reducerat. Oralt clearance av metaboliterna SKF-104557 och SKF-89124 reducerades också på motsvarande sätt med ca 80 % och 60 %. Därför är den rekommenderade maximala dosen begränsad till 18 mg/dygn för denna patientgrupp med Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2).

#### Graviditet

Fysiologiska förändringar under graviditeten (inklusive minskad CYP1A2-aktivitet) uppskattas gradvis öka den systemiska exponeringen av ropinirol för modern (se avsnitt 4.6).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Reproduktionstoxicitet

I fertilitetsstudier på honråttor observerades effekter på implantationen. Detta berodde på effekten hos ropinirol som sänker koncentrationen av prolaktin. Det ska noteras att prolaktin inte påverkar implantationen hos människor väsentligt. Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i doser som var toxiska för modern resulterade i minskad fostervikt vid 60 mg/kg/dygn (genomsnittlig AUC hos råttor ca 2 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos), därtill ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dygn (AUC ca 3 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos) och missbildning av tårna vid 150 mg/kg/dygn (AUC ca 5 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos). Vid 120 mg/kg/dygn (AUC ca 4 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos) sågs inga tecken på teratogenicitet hos råttor och ingen påverkan på organogenesen hos kanin, då ropinirol administrerades ensamt vid 20 mg/kg (9,5 gånger det genomsnittliga humana  $C_{\max}$ -värdet vid maximal rekommenderad humandos). Dock orsakade en dosering av ropinirol med dosen 10 mg/kg till kanin (4,8 gånger det genomsnittliga humana  $C_{\max}$ -värdet vid maximal rekommenderad humandos) tillsammans med oral levodopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av tår än levodopa ensamt.

#### Toxikologi

Toxikologiprofilen bestäms huvudsakligen enligt ropinirols farmakologiska effekt: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och långsam hjärtfrekvens, ptos och salivation. Näthinnegeneration observerades endast hos albinoråttor i en långtidsstudie vid den högsta dosen (50 mg/kg/dygn). Denna effekt är troligtvis kopplad till en ökad ljusexponering.

#### Gentoxicitet

Gentoxicitet har inte observerats i de sedvanliga *in vitro*- och *in vivo*-tester.

### Karcinogenicitet

I två-årsstudier på mus och råttor administrerades doser upp till 50 mg/kg. Inga tecken på karcinogenicitet observerades hos möss. De enda ropinirolrelaterade skadorna på råttor var Leydig-cellhyperplasi och testikeladenom orsakade av ropinirols hypoprolaktinemi-effekt. Dessa skador anses vara artspecifika och utgör ingen risk vid klinisk användning av ropinirol.

### Säkerhetsfarmakologi

*In vitro*-studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC<sub>50</sub> är 5-faldig jämfört med den förväntade maximala koncentrationen i plasma, då patienten får den högsta rekommenderade dosen (24 mg/dygn), se avsnitt 5.1.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tabletkärna*

Ammoniometakrylatsampolymer (typ B)  
Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)  
Natriumlaurilsulfat  
Kopovidon  
Magnesiumstearat

#### *Tablettdragering*

##### *Ropinirol Orion 2 mg depottabletter:*

Laktosmonohydrat  
Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Röd järnoxid (E172)

##### *Ropinirol Orion 4 mg depottabletter:*

Titandioxid (E171)  
Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)  
Makrogol 400  
Indigokarmin (E132)  
Para-orange (E110)

##### *Ropinirol Orion 8 mg depottabletter:*

Titandioxid (E171)  
Hydroxipropylmetylcellulosa (E464)  
Makrogol 400  
Röd järnoxid (E172)  
Svart järnoxid (E172)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.



Efter första öppnandet:  
Burk: 90 dygn.  
Blisterförpackning: ej relevant.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

*Ropinirol Orion 2 mg depottabletter:*

Ropinirol Orion har packats i en vit ogenomskinlig PVC/PCTFE-aluminiumfolieblisterförpackning med 21, 28 eller 84 tabletter eller i en vit ogenomskinlig HDPE-burk med 84 tabletter, med barnskyddande skruvlock och torkmedel.

*Ropinirol Orion 4 mg depottabletter:*

Ropinirol Orion har packats i en vit ogenomskinlig PVC/PCTFE-aluminiumfolieblisterförpackning med 21, 28 eller 84 tabletter eller i en vit ogenomskinlig HDPE-burk med 84 tabletter, med barnskyddande skruvlock och torkmedel.

*Ropinirol Orion 8 mg depottabletter:*

Ropinirol Orion har packats i en ogenomskinlig PVC/PCTFE-aluminiumfolieblisterförpackning med 21, 28 eller 84 tabletter eller i en vit ogenomskinlig HDPE-burk med 84 tabletter, med barnskyddande skruvlock och torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2 mg: 29456  
4 mg: 29457  
8 mg: 29458

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2.11.2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 7.9.2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

9.10.2023