

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropinirol Krka 2 mg depottabletti
Ropinirol Krka 4 mg depottabletti
Ropinirol Krka 8 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ropinirol Krka 2 mg depottabletit:

Yksi Ropinirol Krka -depottabletti sisältää 2 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Ropinirol Krka 4 mg depottabletit:

Yksi Ropinirol Krka -depottabletti sisältää 4 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Ropinirol Krka 8 mg depottabletit:

Yksi Ropinirol Krka -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.

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

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

Ropinirol Krka 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

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 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.

Suositellaan, 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 lisälääkkeenä levodopaa saavalle potilaalle, levodopa-annosta saatetaan voida pienentää vähitellen kliinisen vasteen mukaan. Kliinisissä tutkimuksissa levodopa-annosta pienennettiin vähitellen noin 30 %:lla potilaista, jotka saivat ropinirolitabletteja 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, myyntiluvanhaltijan 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 lääkeainetta 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	Ropinirol Krka -depottabletit
-------------------------------	-------------------------------

Kokonaisvuorokausiannos (mg)	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, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste. 75-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille voidaan harkita annoksen titraamista hitaammin.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievää kohtalaiseen munuaisten vajaatoimintaa (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

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.

Potilaita, joilla on tai on aikaisemmin ollut vakavia psykiatrisia tai psykoottisia sairauksia, saa hoitaa dopamiiniagonisteilla vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on riskejä suurempi.

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Ropinirol Krka. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

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, ropiniroliannosta 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 ropiniroliannoksen 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 ropiniroliannoksen tilapäistä uudelleenantoa voidaan harkita.

Hallusinaatiot

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

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

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.

Ropinirol Krka -depottabletit sisältävät laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukosigalaktoosin 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, ropinirolihoidon voidaan aloittaa normaaliin tapaan. Ropiniroliaannosta 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 antagonistteja, 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 potilaalle 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 naaraisten hedelmällisyystutkimuksissa 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 Ropinirol Krka-hoitoa, ja joilla havaitaan hallusinaatioita, uneliaisuus- ja/tai nukahtamiskohtauksia, on neuvottava pidättäytymään autonajosta tai ryhtymästä toimiin, 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-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Haittojen yhteydessä on

maininta siitä, onko ne raportoitu kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vai yhdistelmähoidossa 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 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	Yhdistelmähoidossa
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Tuntematon	yliherkkyysoireet (mm. urtikaria, angioedeema, ihottuma, kutina)	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Yleinen	hallusinaatiot	sekavuus
Melko harvinainen	psykoottiset reaktiot (muut kuin hallusinaatiot) mukaan lukien delirium, harhaluulot ja paranoia	
Tuntematon	Dopamiiniagonisteilla, myös ropinirolilla, hoidetuilla potilailla voi ilmetä pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, lisääntynyttä seksuaalista halukkuutta, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä). (Ks. kohta 4.4.)	
Tuntematon	aggressiivisuus*, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleinen	uneliaisuus	uneliaisuus**
	pyörtyminen	dyskinesia***
Yleinen	huimaus (myös kiertohuimaus), äkillinen nukahtaminen	
Melko harvinainen	Poikkeuksellinen uneliaisuus päivällä*	
<i>Verisuonisto</i>		
Yleinen		asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio
Melko harvinainen	asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen	pahoinvointi	pahoinvointi****
Yleinen	oksentelu, närästys	
	oksentelu, vatsakivut	
<i>Maksa ja sappi</i>		
Tuntematon	maksareaktiot, lähinnä maksaentsyymiarvojen nousu	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen	jalkojen turvotus	
Tuntematon	Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä***** (johon liittyy apatiaa, ahdistuneisuutta, masennusta, väsymystä, hikoilua ja kipua)*****.	

*Aggressiivisuuteen on liittynyt psykoottisia reaktioita kuten myös pakonomaisia oireita.

**Uneliaisuutta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta nopeasti vapauttavilla tableteilla ja yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta hitaasti vapauttavilla tableteilla.

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Ropiniroliyliannostuksen oireet liittyvät sen dopaminergiseen aktiivisuuteen. Näitä oireita voidaan lievittää asianmukaisella dopamiiniantagonistihoidolla, 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, 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 merkitsevästi 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 kokonaishereilläoloajan 'on'-ajassa (+1,7 tuntia (95 % CI: [1,06, 2,33], $p < 0,0001$) ja kokonaishereilläoloajan 'on'-ajassa ilman hankalia dyskinesioita (+1,5 tuntia (95 % CI: [0,85, 2,13], $p < 0,0001$). Ja mikä on tärkeää, potilaiden päiväkirjakortit tai UPDRS-tiedot eivät osoittaneet lainkaan lisäystä lähtötilanteeseen 'on'-ajassa, johon liittyy hankalia dyskinesioita.

Tutkimus ropinirolin vaikutuksista sydämen repolarisaatioon

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla suoritettiin perusteellinen QT-aikaa mittaava tutkimus. Tutkimuksessa annettiin 0,5, 1, 2 ja 4 mg ropinioliannoksia 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-vaikutuksia selvittävästä tutkimuksesta ei viittaa QT-ajan pidentymisriskiin enimmillään 4 mg/vrk -annoksilla. QT-ajan pidentymisen vaaraa ei kuitenkaan voida sulkea pois, koska perusteellisia QT-tutkimuksia enimmillään 24 mg/vrk -annoksilla ei ole tehty.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ropinirolin vakaata tilaa selvittävässä tutkimuksessa, jossa 25 Parkinson-potilasta sai 12 mg ropiniolia kerran vuorokaudessa depottabletteina, runsasrasvainen ateria lisäsi systeemistä altistusta ropinirolille: AUC-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 lievää 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/k/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 mPas
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/alumiini). Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175, Medborgarplatsen 25, 118 72

Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg: 28050

4 mg: 28051

8 mg: 28052

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.4.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.6.2020