

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ropinostad 2 mg depottabletit
Ropinostad 4 mg depottabletit
Ropinostad 8 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ropinostad 2 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 2 mg ropinirolia (hydrokloridina).
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
1,8 mg laktoosimonohydraattia.

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

Ropinostad 8 mg depottabletit:
Yksi depottabletti sisältää 8 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

2 mg:n depottabletit: pinkki, pyöreä, kaksoiskupera tabletti $6,8 \pm 0,1$ mm.
4 mg:n depottabletit: vaaleanruskea, soikea, kaksoiskupera tabletti $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm.
8 mg:n depottabletit: punainen, soikea, kaksoiskupera tabletti $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ 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. Ropinostad-depottabletit otetaan kerran päivässä, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Depottabletit voidaan ottaa joko ruuan kera tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

Ropinostad-depottabletit on nieltävä kokonaisina eikä niitä saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Hoidon aloitus

Ropinirolidepottablettien aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Toisesta hoitoviikosta alkaen annos suurennetaan 4 mg:aan kerran vuorokaudessa. Hoitovaste saattaa olla havaittavissa ropinirolidepottablettien 4 mg:n vuorokausiannoksella.

Potilaat, joiden hoito aloitetaan annoksella 2 mg/vrk ropinirolia depottabletteina ja joille ilmenee sietämättömiä haittavaikutuksia, saattavat hyötyä hoidon vaihtamisesta kalvopäällysteisiin (lääkeainetta välittömästi vapauttaviin) tabletteihin, joita otetaan pienempi vuorokausiannos jaettuna 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.

Tarvittavan annoksen saavuttamiseksi suositellaan, että potilaalle määrätään vähimmäismäärä vahvimpia käytettävissä olevia ropinirolidepottabletteja.

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

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

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

Hoidon lopettaminen

Dopaminergisen hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kehittymiseen (ks. kohta 4.4).

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

Siirtyminen lääkeainetta välittömästi vapauttavista ropinirolitableteista ropinirolidepottabletteihin:

Potilas voi siirtyä käyttämään ropinirolidepottabletteja heti kalvopäällysteisten (lääkeainetta välittömästi vapauttavien) ropinirolitablettien ottamista seuraavana päivänä. Ropinirolidepottablettien annoksen tulee perustua potilaan käyttämään lääkeainetta välittömästi vapauttavien ropinirolitablettien kokonaisvuorokausiannokseen. Seuraavassa taulukossa esitetään suositellut annokset potilaille, jotka siirtyvät kalvopäällysteisistä (lääkeainetta välittömästi vapauttavista) ropinirolitableteista ropinirolidepottablettien käyttöön:

Taulukko 1

Kalvopäällysteiset (lääkeainetta välittömästi vapauttavat) ropinirolitabletit Kokonaisvuorokausiannos (mg)	Ropinirolidepottabletit 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

Ropinirolidepottablettien käyttöön siirtymisen jälkeen annosta voidaan säätää hoitovasteen mukaan (ks. Hoidon aloitus ja Hoito-ohjelma edellä).

Iäkkäät

Ropinirolin puhdistuma vähintään 65-vuotiailla potilailla on vähentynyt noin 15 %. Vaikka annosta ei tarvitse muuttaa, ropiniroliansos on titrattava yksilöllisesti siedettävyyttä tarkoin seuraten, kunnes saavutetaan optimaalinen kliininen vaste. Aloitettaessa hoitoa 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) ja jotka eivät saa säännöllisesti hemodialyysihoitoa.

Pediatriset potilaat

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

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

Ropinirolin käyttöön liittyy uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtelukohtauksia, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Äkillistä nukahtamista kesken päivittäisten toimien, joissakin tapauksissa tiedostamatta tai ilman varoitusmerkkejä, on raportoitu melko harvoin. Tästä on kerrottava potilaille ja heitä on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita ropinirolihoidon aikana. Potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, täytyy välttää autolla ajamista tai koneiden käyttämistä. Lisäksi on harkittava annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Potilaita, joilla on tai on aiemmin ollut vakavia psykoottisia häiriöitä, ei saa hoitaa dopamiiniagonisteilla elleivät hoidosta mahdollisesti saatavat hyödyt ole suuremmat kuin siitä aiheutuvat riskit.

Ropiniroli saattaa aiheuttaa dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvän oireyhtymän (DDS), joka johtaa valmisteeseen liikkakäyttöön.

Impulssikontrollin häiriöt

Potilasta on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden ilmaantumisen havaitsemiseksi. Potilaalle ja häntä hoitavalle henkilölle on kerrottava, että dopamiiniagonisteilla, myös ropinirolilla, hoidettavilla potilailla voi esiintyä impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten sairaalloista pelihimoa, libidon voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista ja ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä. Jos tällaisia oireita ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä/hoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä. Näitä häiriöitä raportoitiin erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja ne yleensä hävisivät, kun annosta pienennettiin tai hoito lopetettiin. Joillakin potilailla olinäiden häiriöiden riskitekijöitä, kuten aiempaa pakonomaista käyttäytymistä (ks. kohta 4.8).

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita on raportoitu dopaminergisen hoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä. Sen vuoksi suositellaan hoidon lopettamista asteittain (ks. kohta 4.2).

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

Tupakoinnin tiedetään indusoivan CYP1A2-metaboliala, joten jos potilas lopettaa tai aloittaa tupakoinnin ropinirolihoidon aikana, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä

Kun Parkinsonin tautia sairastavan potilaan hoito lopetetaan, ropinioliannosta on pienennettävä vähitellen (ks. kohta 4.2). Dopamiiniagonistien, myös ropinirolin, annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen yhteydessä voi esiintyä ei-motorisia häiritseviä vaikutuksia. Oireita ovat mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, väsymys, hikoilu ja kipu, joka voi olla vaikeaa. Potilaalle on kerrottava asiasta ennen dopamiiniagonistiannoksen pienentämistä, ja sen jälkeen potilasta on seurattava säännöllisesti. Jos oireet jatkuvat, voi olla tarpeen suurentaa ropinioliannosta väliaikaisesti (ks. kohta 4.8).

Hallusinaatiot

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

Ropinostad 2 mg depottabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Ropinostad 4 mg depottabletit sisältävät atsoväriaine paraoranssia (E 110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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.

Suurentuneita ropinirolipitoisuuksia plasmassa on havaittu, kun potilas on käyttänyt suuria estrogeeniannoksia. Jos potilas käyttää ennestään hormonikorvaushoitoa, ropinirolihoidon voidaan aloittaa tavanomaiseen tapaan. Ropinirolin annoksen muuttaminen kliinisen vasteen mukaan saattaa kuitenkin olla tarpeen, jos hormonikorvaushoito lopetetaan tai aloitetaan ropinirolihoidon aikana.

Ropinirolin metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -isoentsyymi CYP1A2:n kautta. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa (kalvopäällysteisinä [lääkeainetta 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. Näin ollen ropinirolia jo ennestään saavien potilaiden ropinirolinannosta saatetaan joutua muuttamaan, 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 [lääkeainetta heti 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-metabolialla, joten jos potilas lopettaa tai aloittaa tupakoinnin ropinirolihoidon aikana, annosta saattaa olla tarpeen muuttaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja ropinirolin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

Imetys

Ropinirolia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana, koska ropinirolin saattaa estää maidoneritystä.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ropinirolihoidon saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtelukohtauksia, on kehoitettava välttämään autolla 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

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaisesti. Haittojen yhteydessä on mainittu siitä, onko ne raportoitu kliinisissä monoterapiatutkimuksissa vai yhdistelmähoitotutkimuksessa käytössä 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 arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoidut Ropinostad -depottablettien haittavaikutukset. Suurin käytetty annos oli 24 mg/vrk.

	<u>Monoterapiassa</u>	<u>Yhdistelmähoidossa</u>
<i>Psykkiset häiriöt</i>		
Yleinen:	Hallusinaatiot	Hallusinaatiot
Tuntematon	Aggressiivisuus* *Aggressiivisuuteen on liittynyt psykoottisia reaktioita ja pakko-oireita.	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleinen:	Uneliaisuus	Dyskinesia Pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastaville potilaille saattaa ilmetä dyskinesiaa ropinioliannoksen alkutitrausvaiheessa. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että levodopa-annoksen pienentäminen saattaa vähentää dyskinesiaa (ks. kohta 4.2).
Yleinen:	Huimaus (kiertohuimaus eli vertigo mukaan lukien)	Uneliaisuus, huimaus (kiertohuimaus eli vertigo mukaan lukien)
<i>Verisuonisto</i>		
Yleinen:		Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio
Melko harvinainen:	Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi	
Yleinen:	Ummetus	Pahoinvointi, ummetus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen:	Perifeerinen turvotus	Perifeerinen turvotus
Tuntematon	Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä, johon liittyy apatiaa, ahdistuneisuutta, masennusta, väsymystä, hikoilua ja kipua.	Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä, johon liittyy apatiaa, ahdistuneisuutta, masennusta, väsymystä, hikoilua ja kipua.

Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi on raportoitu seuraavia tapahtumia, kun Parkinsonin tautia sairastavat potilaat ovat saaneet kalvopäällysteisiä (lääkeainetta heti vapauttavia) ropinirolitabletteja kliinisissä tutkimuksissa (enintään 24 mg/vrk) ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

	<u>Monoterapiassa</u>	<u>Yhdistelmähoidossa</u>
--	-----------------------	---------------------------

<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Tuntematon	Yliherkkyysoireet (kuten nokkosihottuma, angioedeema, ihottuma, kutina)	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Yleinen:		Sekavuus
Melko harvinainen:	Psykoottiset reaktiot (muut kuin aistiharhat) kuten delirium, harhaluulot, vainoharhaisuus	Psykoottiset reaktiot (muut kuin aistiharhat) kuten delirium, harhaluulot, vainoharhaisuus
Tuntematon	Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (DDS)	
<i>Hermosto</i>		
Hyvin yleinen:	Synkopee	Uneliaisuus
Melko harvinainen:	Äkillinen nukahtelu, voimakas päiväaikainen uneliaisuus	Äkillinen nukahtelu, voimakas päiväaikainen uneliaisuus
	Ropinirolin käyttöön liittyy uneliaisuutta ja melko harvinaisena siihen on liittynyt myös voimakasta uneliaisuutta päivällä ja äkillisiä nukahtamiskohtauksia.	
<i>Verisuonisto</i>		
Melko harvinainen:	Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio on harvoin vaikea-asteista	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen:		Pahoinvointi
Yleinen	Oksentelu, närästys, vatsakipu	Närästys
<i>Maksa ja sappi</i>		
Tuntematon:	Maksareaktiot, lähinnä kohonneet maksaentsyymiarvot	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Yleinen:	Jalkojen turvotus	
Tuntematon:	Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä, johon liittyy apatiaa, ahdistuneisuutta, masennusta, väsymystä, hikoilua ja kipua.	

Impulssikontrollin häiriöt

Dopamiiniagonisteilla, kuten ropinirolilla, hoitoa saaneilla potilailla voi esiintyä sairaalloista pelihimoa, libidon voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlailua tai ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä

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

Epäillyistä häirtäviä vaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häirtävaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Ropiniroliyliannostuksen 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

Kaksoissokkoutettu, kolmijaksoinen, 36 viikkoa kestänyt ristikkäistutkimus, jossa ropinirolia annettiin ainoana lääkkeenä ja johon osallistui 161 alkuvaiheen Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, osoitti, että ropinirolidepottabletit olivat samanveroisia kuin lääkeainetta heti vapauttavat kalvopäällysteiset tabletit ensisijaisen päätetapahtuman suhteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) -asteikon motorista toimintakykyä mittaavassa osiossa todettu hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötilanteesta (UPDRS-asteikolla määritettiin kolmikohtainen samanveroisuusmarginaali [non-inferiority margin]). Korjattu keskimääräinen ero ropinirolidepottablettien ja lääkeainetta heti vapauttavien kalvopäällysteisten tablettien välillä tutkimuksen päättyessä 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 annoksen muuttaminen oli tarpeen alle 3 %:lla potilaista (kaikki annosmuutokset olivat yhden annostason lisäyksiä. Yhdenkään potilaan annosta ei tarvinnut pienentää.).

Kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, 24 viikkoa kestänyt 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, joka oli muutos alkutilanteen hereilläoloajan ”off”-ajassa (korjattu keskimääräinen ero hoitojen välillä oli -1,7 tuntia (95 %:n luottamusväli: [-2,34, -1,09], p < 0,0001)). Toissijaisten tehon parametrien tulokset tukivat tätä tulosta: 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)). Mikä tärkeintä, päiväkirjakorttien tiedot tai UPDRS-asteikon kohdat eivät osoittaneet lainkaan lisäystä lähtötilanteeseen nähden hereilläoloajan ”on”-ajassa, johon liittyy haittaavia dyskinesioita.

Tutkimus ropinirolin vaikutuksista sydämen repolarisaatioon

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla tehtiin perusteellinen QT-aikatutkimus. Tutkimuksessa tutkittaville annettiin 0,5, 1, 2 ja 4 mg:n ropinirolinannoksia kalvopäällysteisinä (lääkeainetta 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. Suurempien ropinirolinannosten vaikutusta ei ole tutkittu systemaattisesti.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ropinirolin biologinen hyötyosuus on noin 50 % (36–57 %). Kun ropinirolidepottabletti otetaan suun kautta, pitoisuudet plasmassa suurenevat hitaasti. Huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan yleensä keskimäärin 6–10 tunnissa.

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

Ropinirolidepottableteilla ja (lääkeainetta heti 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. Päämetaboliitin 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 oraaliossa puhdistumassa ei ole suun kautta otettuna havaittavissa eroja kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen. Farmakokineettiset parametrit ovat vaihdelleet laajasti yksilöiden välillä. Kun ropinirolidepottabletteja annettiin vakaassa tilassa, 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 hemodialyysihoidoa, ropinirolin oraaliossa puhdistuma on noin 30 % heikompi. Metaboliittien SKF-104557 ja SKF-89124 oraaliossa puhdistumat pienenevät 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).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Ropinirolin antaminen tiineille rotille emolle toksisina annoksina alensi sikiöiden painoa annoksilla 60 mg/kg/vrk (noin kaksinkertainen verrattuna AUC-arvoon ihmisen maksimiannoksella), lisäsi sikiöiden kuolemia annoksella 90 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen verrattuna AUC-arvoon ihmisen maksimiannoksella) ja varpaiden epämuodostumia annoksella 150 mg/kg/vrk (noin viisinkertainen verrattuna AUC-arvoon ihmisen maksimiannoksella). Annoksella 120 mg/kg/vrk (noin nelinkertainen verrattuna AUC-arvoon ihmisen maksimiannoksella) rotalla ei todettu viitteitä teratogeenisuudesta eikä kanilla vaikutuksesta kehitykseen.

Toksikologia

Toksikologinen profiili 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.

Geenitoksisuus

Geenitoksisuutta ei havaittu *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 hypoprolaktinemiaa 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 maksimipitoisuuteen plasmassa, kun potilas saa suurinta suositeltua annosta (24 mg/vrk), ks. kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin:

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B
Hypromelloosi
Natriumlauryylisulfaatti
Kopovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Ropinostad 2 mg depottabletit:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Triasetiini
Punainen rautaoksidi (E 172)

Ropinostad 4 mg depottabletit:

Titaanidioksidi (E 171)
Hypromelloosi (E 464)
Makrogoli 400
Indigokarmiini (E 132)
Paraoranssi (E 110)

Ropinostad 8 mg depottabletit:

Titaanidioksidi (E 171)
Hypromelloosi (E 464)
Makrogoli 400
Punainen rautaoksidi (E 172)
Musta rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 168 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Ropinostad 2 mg depottabletit:

Ropinostad on pakattu valkoiseen läpinäkymättömään PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipoipakkaukseen, jossa on 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 tai 168 tablettia tai valkoiseen läpinäkymättömään HDPE-purkkiin, jossa on kierteillä varustettu turvasuljin ja kuivausainetta ja joka sisältää 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 tai 168 tablettia.

Ropinostad 4 mg depottabletit:

Ropinostad on pakattu valkoiseen läpinäkymättömään PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipoipakkaukseen, jossa on 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 tai 168 tablettia tai valkoiseen läpinäkymättömään HDPE-purkkiin, jossa on kierteillä varustettu turvasuljin ja kuivausainetta ja joka sisältää 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 tai 168 tablettia.

Ropinostad 8 mg depottabletit:

Ropinostad on pakattu läpinäkymättömään PVC/PCTFE-alumiinifolioläpipoipakkaukseen, jossa on 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 tai 168 tablettia tai valkoiseen läpinäkymättömään HDPE-purkkiin, jossa on kierteillä varustettu turvasuljin ja kuivausainetta ja jossa on 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 tai 168 tablettia.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg: 29459
4 mg: 29460
8 mg: 29461

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.7.2017