

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: 1,8 mg laktoosimonohydraattia.

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 $6,8 \pm 0,1$ 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.

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, ropinirolihoido lopetetaan pienentämällä vuorokausiannosta vähitellen viikon aikana (ks. kohta 4.4).

Siirtyminen lääkeainetta välittömästi vapauttavista ropinirolitableteista ropinirolidepottabletteihin:

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

Taulukko 1. Siirtyminen lääkeainetta välittömästi vapauttavista ropinirolitableteista ropinirolidepottabletteihin

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

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

Pediatriset potilaat

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, ropinioliannos 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.

Ropinirol Orion -depottabletteja otetaan kerran päivässä, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Depottabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

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

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 päivän toimintojen, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai varoituksia, on raportoitu melko harvoin. 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 voidaan harkita annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Potilaita, joilla on tai on aiemmin ollut vakavia psykoottisia häiriöitä, 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 tuhmaamista ja ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, on harkittava annoksen pienentämistä/hoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä.

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 ropiniroliaannoksen asteittaista pienentämistä ja hoidon lopettamista. Potilaiden vointia on seurattava tarkasti annoksen asteittaisen pienentämisen ja hoidon lopettamisen aikana. Jos vieroitusoireet ovat vaikeita ja/tai ne jatkuvat pitkään, pienimmän tehokkaan ropiniroliaannoksen tilapäistä uudelleenantoa voidaan harkita.

Hallusinaatiot

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

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.

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 laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

Ropinirol Orion 2 mg, 4 mg ja 8 mg depottabletit sisältävät alle 1 mmol (23 mg) natriumia per vuorokausiannos 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. Ropiniroliannosta saattaa kuitenkin olla tarpeen muuttaa kliinisen vasteen mukaisesti, jos hormonikorvaushoito lopetetaan tai aloitetaan ropinirolihoidon aikana.

Ropinirolia 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 ropiniroliannosta 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-metabolialla, 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 tehdyissä naaraiden hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin vaikutuksia implantaatioon, mutta urosten hedelmällisyyteen ei havaittu vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ropinirolihoitoa 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

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 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 ropinirolia 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 hoidetuilla potilailla voi ilmetä pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, yliseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä (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>Ruuansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi	Pahoinvointi****
Yleinen:	Ummetus, närästys	
	Oksentelu, vatsakipu	
<i>Maksa ja sappi</i>		
Tuntematon:	Maksareaktiot, lähinnä suurentunut maksaentsyymipitoisuus	
<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 ropinorolititruuksissa. 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-haitta-tasapainon 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

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 lääkeaineen välittömästi vapauttavat kalvopäällysteiset tabletit 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 lääkeaineen välittömästi vapauttavien kalvopäällysteisten tablettien 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, lumekontrolloitu, 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 ropiniroliaannoksia 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 ropiniroliaannosten vaikutusta ei ole tutkittu systemaattisesti.

Perusteellisesta QT-aikatutkimuksesta saatavissa oleva kliininen tieto ei viittaa QT-ajan pidentymisriskiin, kun ropiniroliaannos 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 Farmakokinetiikka

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 ropiniolidepottableteilla 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

Toksikologia-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 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. 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

Tabletoidin:

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (E464)
Natriumlauryylisulfaatti
Kopovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Ropinirol Orion 2 mg depottabletit:

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

Ropinirol Orion 4 mg depottabletit:

Titaanidioksidi (E171)
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (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 Kesto aika

3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 168 vrk.

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 pakkauskojoja 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

20.6.2020