

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Hver depottablett inneholder 2 mg ropinirol (som hydroklorid).

Ropinirol Krka 4 mg depottabletter:

Hver depottablett inneholder 4 mg ropinirol (som hydroklorid).

Ropinirol Krka 8 mg depottabletter:

Hver depottablett inneholder 8 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Hver depottablett inneholder 156,48 mg laktose.

Ropinirol Krka 4 mg depottabletter:

Hver depottablett inneholder 154,32 mg laktose.

Ropinirol Krka 8 mg depottabletter:

Hver depottablett inneholder 149,99 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

2 mg depottablett: Rosa, bikonveks, oval tablett (lengde 15,1 mm, bredde: ca. 8,1 mm, tykkelse: ca. 6,0 mm)

4 mg depottablett: Lysebrun, bikonveks, oval tablett (lengde 15,1 mm, bredde: ca. 8,1 mm, tykkelse: ca. 6,0 mm)

8 mg depottablett: Rødbrun, bikonveks, oval tablett (lengde 15,1 mm, bredde: ca. 8,1 mm, tykkelse: ca. 6,0 mm)

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av Parkinsons sykdom under følgende betingelser:

- Oppstartsbehandling som monoterapi, med hensikt å utsette behandling med levodopa.
- I kombinasjon med levodopa, etter hvert som sykdommen utvikler seg, når effekten av levodopa blir mindre eller inkonsekvent og det oppstår fluktuasjoner i den terapeutiske virkningen ("slutt på dose" eller "on-off" fluktuasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Det anbefales at dosetitrering tilpasses individuelt i henhold til effekt og toleranse.

Titring ved behandlingsstart

Startdosen av ropinirol depottabletter er 2 mg én gang daglig den første uken. Dosen bør deretter økes til 4 mg én gang daglig fra andre uke av behandlingen. Terapeutisk respons av ropinirol depottabletter kan sees ved en dose på 4 mg én gang daglig.

Pasienter som starter behandlingen med 2 mg/dag av ropinirol depottabletter og som opplever bivirkninger de ikke tolererer, kan ha nytte av å skifte til hurtigvirkende ropiniroltabletter med lavere daglig dose, oppdelt i tre like store doser.

Behandlingsregime

Pasienten bør behandles med lavest mulig dose av ropinirol depottablett som gir symptomkontroll

Dersom ikke fullgod symptomkontroll oppnås eller ikke kan opprettholdes med 4 mg ropinirol depottablett én gang daglig, kan den daglige dosen økes med 2 mg med intervaller på en uke eller lengre til 8 mg én gang daglig.

Dersom fullgod symptomkontroll fortsatt ikke er oppnådd eller ikke kan opprettholdes med 8 mg ropinirol depottablett én gang daglig, kan den daglige doseringen økes med 2 - 4 mg med intervaller på 2 uker eller lengre. Maksimal daglig dose ropinirol depottablett er 24 mg.

Det anbefales at pasienten foreskrives så få ropinirol depottabletter som mulig for å oppnå nødvendig dose, ved å bruke høyest mulig styrke av ropinirol depottabletter.

Hvis behandlingen avbrytes med en dag eller mer, bør den gjenopptas med dosetitrering (se over).

Når Ropinirol Krka depottabletter gis som tilleggsbehandling til levodopa, kan levodopadosen gradvis reduseres, avhengig av den kliniske responsen. I kliniske tester ble levodopadosen redusert gradvis med omtrent 30 % hos pasienter som samtidig ble behandlet med Ropinirol Krka depottabletter. Hos pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom som får ropinirol depottabletter i kombinasjon med levodopabehandling, kan dyskinesi oppstå under titrering ved oppstart av behandling med ropinirol depottabletter. I kliniske studier ble det vist at reduksjon av levodopadosen kan forbedre dyskinesi (se pkt. 4.8).

Hvis du skifter ut en annen dopaminagonist med ropinirol, må du følge retningslinjene for seponering fra innehaver av markedsføringstillatelsen, innen du starter opp behandling med ropinirol.

I likhet med andre dopaminagonister er det nødvendig å seponere ropinirol gradvis ved å redusere den daglige dosen i løpet av en uke (se pkt. 4.4).

Bytte av legemiddelformulering fra hurtigvirkende ropiniroltabletter til Ropinirol Krka depottabletter
Pasienter kan bytte fra hurtigvirkende ropiniroltabletter til Ropinirol Krka depottabletter påfølgende dag. Dosen av Ropinirol Krka depottabletter bør bestemmes ut i fra pasientens daglige dose hurtigvirkende ropiniroltabletter. Tabellen under viser anbefalt dose av Ropinirol Krka depottabletter for pasienter som bytter fra hurtigvirkende ropiniroltabletter:

Bytte av legemiddelformulering fra hurtigvirkende ropiniroltabletter til Ropinirol Krka depottabletter

Hurtigvirkende ropiniroltabletter	Ropinirol Krka depottabletter
-----------------------------------	-------------------------------

Total døgndose (mg)	Total døgndose (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

Etter at pasienten har byttet til Ropinirol Krka depottabletter, kan dosen justeres i henhold til terapeutisk respons (se “Titring ved behandlingsstart” og “Behandlingsregime” over).

Eldre

Ropinirolclearance avtar med ca. 15 % hos pasienter fra 65 år og oppover. Selv om dosejustering ikke er nødvendig, bør ropinirol-dosen titreres individuelt og tolerabilitet overvåkes nøye, inntil optimal klinisk respons oppnås. Hos pasienter fra 75 år og oppover kan man vurdere mer langsom titring ved behandlingsstart.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 50 ml/min) er det ikke blitt observert nedsatt ropinirolclearance. Dosejustering er ikke nødvendig for denne gruppen.

En studie av ropinirol brukt hos pasienter med terminal nyresykdom (pasienter i hemodialyse) har vist at følgende dosejustering hos disse pasientene er nødvendig:

Anbefalt initiell dose av ropinirol depottabletter er 2 mg én gang daglig. Ytterligere doseøkninger bør være basert på effekt og tolerabilitet. Anbefalt maksimal dose er 18 mg/dag hos pasienter som får regelmessig hemodialyse. Supplerende doser etter hemodialyse er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Bruk av ropinirol hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) uten regelmessig hemodialyse, er ikke undersøkt.

Pediatrisk populasjon

Ropinirol Krka depottabletter er ikke anbefalt til barn under 18 år, på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Ropinirol Krka depottabletter bør tas én gang daglig, ved samme tidspunkt hver dag. Depottablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Ropinirol Krka depottabletter må svelges hele og skal ikke tygges, knuses eller deles.

Filmdrasjeringen har som hensikt å sørge for langvarig virkning.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) uten regelmessig hemodialyse.
- Nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Somnolens og episoder med søvnanfall

Ropinirol er blitt forbundet med somnolens og tilfeller av plutselige søvnanfall, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom. Plutselige søvnanfall midt i daglige gjøremål, i noen tilfeller uten forvarsel, har funnet sted i noen tilfeller (se pkt. 4.8). Pasienten må gjøres oppmerksom på dette og rådes til å utøve forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling med ropinirol. Pasienter som

har hatt tilfeller av somnolens eller plutselige søvnanfall, må avstå fra å kjøre bil eller bruke maskiner. Man bør da vurdere å redusere dosen eller avslutte behandlingen.

Psykiatriske eller psykotiske lidelser

Pasienter som har eller tidligere har hatt alvorlige psykiatriske eller psykotiske lidelser, bør behandles med dopaminagonister bare hvis de potensielle fordelene er større enn risikoen.

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør monitoreres regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser, inkludert spillegalskap, økt libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger knyttet til forbruk eller innkjøp, overspising og tvangsspising, kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert Ropinirol Krka. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes dersom slike symptomer oppstår.

Mani

Pasienter bør monitoreres regelmessig for utvikling av mani. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at symptomer på mani kan oppstå med eller uten symptomer på impulskontrollforstyrrelser hos pasienter behandlet med ropiniroltabletter. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes dersom slike symptomer oppstår.

Malignt nevroleptikasyndrom

Symptomer på malignt nevroleptikasyndrom har blitt rapportert ved brå seponering av dopaminerg behandling. Det anbefales derfor gradvis nedtrapping av behandlingen (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist seponeringssyndrom (DAWS)

DAWS har blitt rapportert med dopaminagonister, inkludert ropinirol (se pkt. 4.8). Ved seponering av behandling hos pasienter med Parkinsons sykdom bør ropinirol trappes ned gradvis (se pkt. 4.2). Begrensede data antyder at pasienter med impulskontrollforstyrrelser og de som får høy døgndose og/eller høye kumulative doser av dopaminagonister, kan ha høyere risiko for å utvikle DAWS. Seponeringssymptomer kan inkludere apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter, og responderer ikke på levodopa. Pasientene bør informeres om mulige seponeringssymptomer før nedtrapping og seponering av ropinirol. Pasientene bør overvåkes nøye under nedtrapping og seponering. Ved alvorlige og/eller vedvarende seponeringssymptomer, kan midlertidig readministrering av laveste effektive dose ropinirol vurderes.

Hallusinasjoner

Hallusinasjoner er en kjent bivirkning av dopaminagonister og levodopa. Pasienter bør informeres om at hallusinasjoner kan forekomme.

Rask gastrointestinal passasje

Ropinirol depottabletter er designet for å frigi virkestoffet over en periode på 24 timer. Rask gastrointestinal passasje kan medføre risiko for ufullstendig frigivelse av virkestoffet, og at en del av virkestoffet skilles ut med avføringen.

Hypotensjon

På grunn av risikoen for hypotensjon, anbefales det å overvåke blodtrykket, særlig i starten av behandlingen, hos pasienter med alvorlige hjerte-karsykdommer (spesielt koronarinsuffisiens).

Ropinirol Krka depottabletter inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke observert farmakokinetisk interaksjon mellom ropinirol og levodopa eller domperidon som medfører behov for dosejustering av noen av disse legemidlene.

Nevroleptika og andre sentralstimulerende dopaminagonister, som sulpirid eller metoklopramid, kan redusere effekten av ropinirol. Samtidig bruk av disse legemidlene bør derfor unngås.

Forhøyet plasmakonsentrasjon av ropinirol har vært observert hos pasienter som behandles med høye østrogendoser. Hos pasienter som allerede er under hormonbehandling (HRT), kan behandling med ropinirol startes på vanlig måte. Det kan imidlertid bli nødvendig å justere ropiniroidosen i samsvar med den kliniske responsen dersom HRT stanses eller introduseres under behandling med ropinirol.

Ropinirol metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (ropinirol hurtigvirkende tabletter med en dose på 2 mg, tre ganger daglig) på pasienter med Parkinsons sykdom viste at C_{maks} og AUC (areal under kurven) for ropinirol økte med henholdsvis 60 % og 84 % ved samtidig inntak av ciprofloksacin. Hos pasienter som får ropinirol, kan det derfor være nødvendig å justere ropiniroidosen når det introduseres eller seponeres legemidler som hemmer CYP1A2, f.eks. ciprofloksacin, enoksacin eller fluvoksamin.

En farmakokinetisk studie (med 2 mg hurtigvirkende ropiniroltabletter tre ganger daglig) på pasienter med Parkinsons sykdom, har vist at det ikke var noen farmakokinetiske endringer verken for ropinirol eller for teofyllin, et CYP1A2-substrat, da disse ble gitt samtidig.

Det er kjent at røyking induserer CYP1A2-metabolismen. Derfor kan det være nødvendig å justere dosen for pasienter som starter eller slutter å røyke under behandling med ropinirol.

Tilfeller av ubalanserte INR-verdier har blitt rapportert hos pasienter ved kombinasjon av vitamin K-antagonister og ropinirol. Økt klinisk og biologisk overvåkning (INR) er påkrevd.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av ropinirol hos gravide kvinner. Konsentrasjonen av ropinirol kan øke gradvis i løpet av graviditeten (se pkt 5.2).

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Siden den potensielle risikoen for mennesker er ukjent, anbefaler man ikke at ropinirol brukes av gravide kvinner hvis ikke de potensielle fordelene er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det har blitt sett at ropinirol-relatert materiale overføres til melk hos diegivende rotter. Det er ikke kjent om ropinirol og dets metabolitter går over i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Ropinirol skal ikke brukes av kvinner som ammer, siden det kan hemme laktasjon.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av ropinirol på fertilitet hos mennesker. I fertilitetsstudier hos hunnrotter ble det sett effekt på implantasjon, men det ble ikke sett noen effekt på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ropinirol Krka påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kraftig.

Hvis pasienter som behandles med ropinirol, opplever hallusinasjoner, somnolens og/eller plutselige søvnanfall, må de frarådes å kjøre bil eller delta i aktiviteter hvor søvnighet eller plutselige søvnanfall kan sette dem selv eller andre i fare for alvorlig skade eller død (f.eks. bruke maskiner) inntil slike gjentakende episoder og somnolens er blitt borte (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Det er angitt hvorvidt bivirkningene i kliniske studier ble rapportert ved monoterapi eller ved tilleggsbehandling til levodopa.

Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier av Parkinsons sykdom med ropinirol depottabletter eller umiddelbar frisetting ved doser opp til 24 mg/dag, og/eller fra rapporter etter markedsføring.

	Ved monoterapi	Ved kombinasjonsbehandling
Forstyrrelser i immunsystemet		
Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert urtikaria, angioødem, utslett, kløe).	
Psykiatriske lidelser		
Vanlig	Hallusinasjoner	
		Forvirring
Mindre vanlig	Psykotiske reaksjoner (forskjellig fra hallusinasjoner) inkludert delirium, vrangforestilling, paranoia	
Ikke kjent	Spillegalskap, økt libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger knyttet til forbruk eller innkjøp, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter behandlet med dopamine agonister, inkludert ropinirol (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).	
Ikke kjent	Mani (se pkt. 4.4), aggresjon*, dopamin-dysreguleringssyndrom	
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlig	Somnolens	Somnolens**
	Synkope	Dyskinesi***
Vanlig	Svimmelhet (inkludert vertigo), plutselige søvnanfall	
Mindre vanlig	Urimelig somnolens på dagtid	
Karsykdommer		
Vanlig		Postural hypotensjon, hypotensjon
Mindre vanlig	Postural hypotensjon, hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Mindre vanlig	Hikke	
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlig	Kvalme	Kvalme****
Vanlig	Forstoppelse, halsbrann	
	Oppkast, abdominale smerter	
Sykdommer i lever og galleveier		
Ikke kjent	Leverreaksjoner, hovedsakelig økte leverenzymmer	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Ikke kjent	Spontan penisereksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Vanlig	Perifert ødem	
	Ødem i bena	
Ikke kjent	Dopaminagonist-abstinenssyndrom (inkludert apati, angst, depresjon, utmattelse, svette og smerter)*****	

*Aggresjon er knyttet til både psykotiske reaksjoner og tvangssymptomer.

****Somnolens** er rapportert svært vanlig i kliniske studier der tilleggsterapi har umiddelbar frisetting, og som vanlig i kliniske studier der tilleggsterapi er depottabletter.

*****Hos** pasienter med langt fremskreden Parkinsons sykdom kan dyskinesier forekomme ved behandlingsstart med ropinirol. I kliniske studier ble det vist at en reduksjon av levodopadosen kan forbedre dyskinesi (se pkt. 4.2).

******Kvalme** er rapportert svært vanlig i kliniske studier der tilleggsterapi har umiddelbar frisetting, og som vanlig i kliniske studier der tilleggsterapi er depottabletter.

*******Ikke-motoriske** bivirkninger kan oppstå når man trapper ned eller seponerer dopaminagonister, inkludert ropinirol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering av ropinirol er relatert til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomene kan lindres ved behandling med dopaminantagonister slik som neuroleptika eller metoklopramid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiparkinsonmidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04BC04.

Virkningsmekanisme

Ropinirol er en ikke-ergolin D2/D3-dopaminagonist som stimulerer dopaminreseptorene i striatum. Ropinirol lindrer dopaminmangelen som kjennetegner Parkinsons sykdom ved å stimulere dopaminreseptorene i striatum.

Ropinirol virker i hypothalamus og hypofysen ved å hemme utskillelsen av prolaktin.

Klinisk effekt

En 36-ukers, dobbeltblind, krysstudie over tre perioder, som ble gjennomført på 161 pasienter med tidlig stadium av Parkinsons sykdom, viste at monoterapi med ropinirol depottabletter var ”non-inferior” til hurtigvirkende ropiniroltabletter ved det primære endepunktet. Behandlingsforskjellen var endring fra basislinjen for motorisk score på bedømmelsesskalaen ”Unified Parkinson's Disease Rating Scale” (UPDRS) (en 3-punkts ”non-inferiority” margin på UPDRS motorisk score ble definert). Den justerte gjennomsnittlige forskjellen mellom ropinirol depottabletter og hurtigvirkende ropiniroltabletter ved studiens endepunkt var -0,7 poeng (95 % KI: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Etter å ha byttet til en tilsvarende dose av den alternative tablettformuleringen påfølgende dag, var det ingen indikasjon på en forverret bivirkningsprofil, og færre enn 3 % av pasientene hadde behov for en dosejustering (dosenivået ble økt med ett trinn for alle). Ingen pasienter hadde behov for nedjustering av dosen).

En 24-ukers, dobbeltblind, placebokontrollert, parallell gruppestudie av ropinirol depottabletter hos pasienter med Parkinsons sykdom som ikke ble optimalt kontrollert med levodopa, viste en klinisk relevant og statistisk signifikant overlegenhet sammenliknet med placebo ved det primære endepunktet, endring fra basislinjen i våken tid ”off” (justert gjennomsnittlig behandlingsforskjell -1,7 timer 95 % KI: [-2,34, -1,09], p<0,0001). Dette ble støttet av sekundære effektparametere for endring fra basislinje i samlet våken tid ”on” +1,7 timer (95 % KI: [1,06, 2,33], p<0,0001) og samlet våken tid

”on” uten plagsomme dyskinesier +1,5 timer (95 % KI: [0,85, 2,13], $p < 0,0001$). Hovedsakelig var det ingen indikasjon for en økning fra basislinje i våken tid ”on” med plagsomme dyskinesier, verken fra dagbok-data eller fra UPDRS-data.

Studier av ropinirols effekt på hjerterepolarisering

En inngående QT-studie gjennomført på friske mannlige og kvinnelige frivillige som mottok doser på 0,5, 1, 2 og 4 mg hurtigvirkende ropiniroltabletter én gang daglig, viste en maksimal forlengelse av QT-intervallet på 3,46 millisekunder ved dosering med 1 mg, sammenlignet med placebo. Ensidig øvre 95 % -konfidensintervall for den største gjennomsnittseffekten var mindre enn 7,5 millisekunder. Effekten av ropinirol ved høyere doser er ikke blitt systematisk evaluert.

De tilgjengelige kliniske dataene fra en inngående QT-studie indikerer ingen risiko for forlenget QT-intervall ved ropinirol-doser på opptil 4 mg/dag. Risikoen for forlenget QT-intervall kan ikke utelukkes siden en inngående studie av doser på opptil 24 mg/dag ikke er blitt utført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ropinirols biotilgjengelighet er ca. 50 % (36 til 57 %). Etter peroralt inntak av ropinirol depottabletter øker plasmakonsentrasjonen sakte, med en mediantid til maksimumskonsentrasjonen (C_{maks}) som vanligvis blir oppnådd etter 6 til 10 timer.

I en steady-state studie av 25 parkinsonspasienter som tok 12 mg ropinirol depottabletter daglig, økte et fettrikt måltid den systemiske eksponeringen for ropinirol vist som en gjennomsnittlig økning av AUC på 20 % og en gjennomsnittlig økning av C_{max} på 44 %. T_{max} ble forsinket med 3,0 timer. Disse endringene er derimot neppe klinisk relevante (for eksempel økt insidens av bivirkninger).

Systemisk eksponering for ropinirol er sammenlignbar etter samme daglige dose av ropinirol depottabletter og hurtigvirkende ropiniroltabletter.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen for ropinirol er lav (10-40 %). I overensstemmelse med den høye lipofilisiteten har ropinirol stort distribusjonsvolum (ca. 7 l/kg).

Biotransformasjon

Ropinirol metaboliseres hovedsakelig av CYP1A2, og dets metabolitter utskilles hovedsakelig i urinen. Hovedmetabolitten er minst 100 ganger mindre potent enn ropinirol i dyremodeller for dopaminerg funksjon.

Eliminasjon

Ropinirol utskilles fra den systemiske sirkulasjonen med en gjennomsnittlig halveringstid på ca. 6 timer.

Økningen i systemisk eksponering (C_{maks} og AUC) for ropinirol er omtrent proporsjonal i det terapeutiske doseområdet. Det er ikke registrert endringer i peroral clearance av ropinirol som følge av enkeltdose eller gjentatt administrering. Det er observert store interindividuelle forskjeller i de farmakokinetiske parameterne. Etter steady-state administrering av ropinirol depottabletter, var de interindividuelle forskjellene for C_{maks} mellom 30 % og 55 % og for AUC mellom 40 % og 70 %.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen endring er observert i farmakokinetikken til ropinirol hos pasienter med Parkinsons sykdom med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med terminal nyresykdom i regelmessig hemodialyse, ble den orale clearance av ropinirol redusert med ca. 30 %. Oral clearance av metabolittene SKF-104557 og SKF-89124 ble også redusert med henholdsvis ca. 80 % og 60 %. Derfor er den anbefalte maksimale dosen hos disse pasientene med Parkinsons sykdom begrenset til 18 mg/dag (se pkt. 4.2).

Graviditet

Fysiologiske endringer i graviditeten (inkludert redusert CYP1A2-aktivitet) forventes å føre til gradvis økt systemisk eksponering for ropinirol hos mor (se også pkt. 4.6).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

I fertilitetsstudier hos hunnrotter, ble det sett en effekt på implantasjon som knyttes til den prolaktinsenkende effekten av ropinirol. Det gjøres oppmerksom på at hos mennesker er ikke prolaktin avgjørende for implantasjon.

Administrering av ropinirol til drektige rotter ved doser som gir toksiske konsentrasjoner hos moren, resulterte i redusert fostervekt ved 60 mg/kg/dag (gjennomsnittlig AUC hos rotter var ca. det dobbelte av høyeste AUC ved "Maximum Recommended Human Dose" (MRHD)), økt fosterdødelighet ved 90 mg/kg/dag (ca. tre ganger den høyeste AUC ved MRHD) og misdannelser i ekstremitetene ved 150 mg/kg/dag (ca. fem ganger den høyeste AUC ved MRHD). Det var ingen teratogen effekt hos rottene ved 120 mg/kg/dag (ca. fire ganger den høyeste AUC ved MRHD) og hos kanin ble det ikke sett noen indikasjon på effekt under organogenesen når det ble gitt alene som 20 mg/kg (9,5 ganger gjennomsnittlig $C_{\max}$ hos mennesker ved MRHD). Men 10 mg/kg ropinirol (4,8 ganger gjennomsnittlig $C_{\max}$ hos mennesker ved MRHD) administrert til kaniner i kombinasjon med oralt L-dopa, resulterte derimot i en høyere insidens og alvorlighet av misdannelser i fingre og tær, enn L-dopa alene.

Toksisitet

Den toksikologiske profilen er hovedsakelig bestemt ut i fra den farmakologiske aktiviteten til ropinirol: Atferdsendringer, hypoprolaktinemi, reduksjon i blodtrykk og hjerterefrekvens, ptose og salivasjon. Kun hos albinorotter ble retinal degenerasjon observert i en langtidsstudie ved den høyeste dosen (50 mg/kg/dag), sannsynligvis pga økt lyseksponering.

Gentoksisitet

Gentoksisitet ble ikke observert under de vanlige testene *in vitro* og *in vivo*.

Karsinogenitet

Studier over to år av mus og rotter med doser opptil 50 mg/kg/dag har ikke vist karsinogenitet hos mus. Hos rotter var de eneste ropinirollrelaterte lesjonene Leydigcelle-hyperplasi og testikulært adenom som et resultat av den hypoprolaktinemiske virkningen av ropinirol. Disse lesjonene ansees for å være et artsspesifikt fenomen og utgjør ingen risiko med hensyn til klinisk bruk av ropinirol.

Sikkerhetsfarmakologi

In vitro-studier har vist at ropinirol hemmer elektrisk ledning gjennom hERG-kanaler. IC₅₀ er 5 ganger høyere enn forventet maksimal plasmakonsentrasjon hos pasienter som er behandlet med maksimalt anbefalt dose (24 mg/dag), se pkt. 5.1.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Hypromellose type 2208

Laktosemonohydrat

Silika, kolloidal vannfri

Karbomer 4,000-11,000 mPa.s

Ricinusolje, hydrogenert

Magnesiumstearat

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Filmdrasjering

Hypromellose type 2910

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Ropinirol Krka 4 mg og 8 mg depottabletter:

Filmdrasjering

Hypromellose type 2910

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene finnes i pakninger på 21, 28, 42 og 84 depottabletter i OPA/Alu/PVC/Alu blisterfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg: 09-7107

4 mg: 09-7108

8 mg: 09-7109

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.02.2011
Dato for siste fornyelse: 14.11.2015

10. OPPDATERINGSDATO

26.07.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no).