

9. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aztarol, depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

 27616

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Aztarol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 2 mg ropinirol (som hydrochlorid).

Hver depottablet indeholder 4 mg ropinirol (som hydrochlorid).

Hver depottablet indeholder 8 mg ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 2 mg depottablet indeholder 64,97 mg lactosemonohydrat.

Hver 4 mg depottablet indeholder 59,12 mg lactosemonohydrat.

Hver 8 mg depottablet indeholder 55,88 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Aztarol 2 mg depottabletter:

Pink, marmoreret, oval tablet, 16,0×8,20 mm, mærket med 2x på den ene side.

Aztarol 4 mg depottabletter:

Brun, marmoreret, oval tablet, 16,0×8,20 mm, mærket med 4x på den ene side.

Aztarol 8 mg depottabletter:

Mørk pink, marmoreret, oval tablet, 16,0×8,20 mm, mærket med 8x på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af Parkinsons sygdom under de følgende omstændigheder:

* Initialbehandling som monoterapi for at udsætte introduktionen af levodopa.
* I kombination med levodopa under sygdomsforløbet, når virkningen af levodopa aftager eller bliver inkonsistent, og der forekommer fluktuationer i den terapeutiske virkning ("end of dose" eller "on‑off"-type fluktuationer).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Individuel dosistitrering anbefales i henhold til effekt og tolerance. Aztarol depottabletter skal tages en gang daglig, på samme tidspunkt hver dag.

*Initial titrering*

Startdosis af ropinirol depottabletter er 2 mg en gang daglig i den første uge, derefter øges dosis til 4 mg en gang daglig fra den anden behandlingsuge. Terapeutisk respons kan ses ved en dosis på 4 mg ropinirol depottabletter en gang daglig.

Patienter, som starter behandlingen med en dosis på 2 mg/dag af ropinirol depottabletter, og som oplever bivirkninger, som de ikke kan affinde sig med, kan have fordel af at skifte til behandling med konventionelle ropinirol filmovertrukne tabletter i en lavere daglig dosis, delt i 3 lige store doser.

*Terapeutisk regime*

Patientens vedligeholdelsesdosis bør forblive på den laveste dosis af ropinirol depottabletter, hvor der opnås symptomatisk kontrol.

Hvis tilstrækkelig symptomatisk kontrol ikke opnås eller opretholdes ved en dosis på 4 mg ropinirol depottabletter en gang daglig, kan den daglige dosis øges med 2 mg ugentligt eller med længere intervaller op til en dosis på 8 mg ropinirol depottabletter en gang daglig.

Hvis tilstrækkelig symptomatisk kontrol stadig ikke opnås eller opretholdes ved en dosis på 8 mg ropinirol depottabletter en gang daglig, kan den daglige dosis øges med 2-4 mg hver anden uge eller med længere intervaller. Maksimal daglig dosis af ropinirol depottabletter er 24 mg.

For at opnå den dosis, som er nødvendig, anbefales det at anvende det mindst mulige antal ropinirol depottabletter ved at anvende den højst tilgængelige styrke af ropinirol depottabletter.

Hvis behandlingen afbrydes i en eller flere dage, bør det overvejes at re-initiere behandlingen ved dosistitrering (se ovenstående).

Når Aztarol administreres som tillægsbehandling til levodopa, kan det være muligt at reducere levodopadosis gradvist, afhængigt af det kliniske respons. I kliniske undersøgelser blev levodopa-dosis reduceret gradvist med ca. 30 % hos patienter, der fik tillægsbehandling med ropinirol depottabletter. Kombinationsbehandling med levodopa kan hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, medføre dyskinesi under den initiale titrering af ropinirol depottabletter. I kliniske studier viste det sig, at en reduktion af levodopa-dosis kan forbedre dyskinesi (se pkt. 4.8).

Ved overgang fra anden dopaminagonist til ropinirol skal indehaveren af markedsføringstilladelsens retningslinjer med hensyn til seponering følges, inden ropinirol initieres.

I lighed med andre dopaminagonister er det nødvendigt at seponere ropinirolbehandling gradvist ved at reducere den daglige dosis over en periode på en uge (se pkt. 4.4).

*Skift fra ropinirol filmovertrukne tabletter til Aztarol depottabletter*

Patienter kan skifte fra ropinirol-filmovertrukne tabletter (konventionelle) til Aztarol depottabletter fra den ene dag til den anden. Dosis af Aztarol depottabletter baseres på den totale daglige dosis af ropinirol filmovertrukne tabletter, patienten fik. Skemaet nedenfor viser den anbefalede dosis af Aztarol depottabletter for patienter, der skifter fra ropinirol filmovertrukne tabletter (konventionelle):

*Skift fra ropinirol filmovertrukne tabletter til Aztarol depottabletter*

|  |  |
| --- | --- |
| Ropinirol filmovertrukne tabletterTotal daglig dosis (mg) | Aztarol depottabletterTotal daglig dosis (mg) |
| 0,75-2,25 | 2 |
| 3-4,5 | 4 |
| 6 | 6 |
| 7,5-9 | 8 |
| 12 | 12 |
| 15-18 | 16 |
| 21 | 20 |
| 24 | 24 |

Efter skift til Aztarol depottabletter kan dosis justeres afhængigt af terapeutisk respons (se "Initial titrering" og "Terapeutisk regime" ovenfor).

*Pædiatrisk population*

Det frarådes at anvende Aztarol depottabletter til børn og unge under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

*Ældre*

Clearance af ropinirol er nedsat med ca. 15 % hos patienter i alderen 65 år og derover. Selvom dosisjustering ikke er påkrævet, bør dosis af ropinirol titreres individuelt op til optimalt klinisk respons, med omhyggelig monitorering af tolerabilitet. Hos patienter i alderen 75 år og derover kan langsommere titrering ved behandlingsstart overvejes.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min) blev der ikke observeret nogen forandring i ropinirolclearance, hvilket indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig for denne population.

Anvendelse af ropinirol hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mindre end 30 ml/min) uden regelmæssig hæmodialyse er ikke undersøgt.

Et studie af anvendelsen af ropinirol hos patienter med nyresvigt (patienter i hæmodialyse) har vist at dosisjustering er nødvendigt hos disse patienter, på følgende vis: Den anbefalede initiale dosis af ropinirol er 2 mg en gang daglig. Yderligere dosisøgning bør baseres på tolerabilitet og virkning. Den anbefalede maksimale dosis af ropiniroler 18 mg/dag hos patienter i regelmæssig hæmodialyse. Supplerende doser efter hæmodialyse er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

**Administration**

Oral anvendelse.

Depottabletterne kan tages sammen med eller uden et måltid (se pkt. 5.2).

Aztarol depottabletter skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller deles.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) uden regelmæssig hæmodialyse.
* Nedsat leverfunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 **Somnolens og pludseligt indsættende søvnanfald**

Ropinirol er sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn, især hos patienter med Parkinsons sygdom. Der er rapporteret tilfælde om patienter, der pludseligt falder i søvn under daglige gøremål og i nogle tilfælde uden forudgående advarselssignaler (se pkt. 4.8). Patienterne skal informeres om dette, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med ropinirol (se pkt. 4.7). Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

**Psykiske eller psykotiske forstyrrelser**

Patienter, der har eller har haft alvorlige psykiatriske eller psykotiske sygdomme, bør kun behandles med dopaminagonister, såfremt potentielle fordele opvejer risici.

**Manglende impulskontrol**

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol inklusive patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlede med dopaminagonister, inklusive Aztarol (se pkt. 4.8). Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår.

**Mani**

Patienter bør monitoreres regelmæssigt for udvikling af mani. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om, at mani, med eller uden symptomer på impulskontrolforstyrrelser, kan forekomme hos patienter i behandling med Aztarol. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis der udvikles sådanne symptomer.

**Hypotension**

På grund af risiko for hypotension anbefales blodtryksmonitorering hos patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom (især koronarinsufficiens), især ved behandlingsstart (se pkt. 4.8).

**Malignt neuroleptikasyndrom**

Symptomer, der ligner neuroleptisk malignt syndrom er set i forbindelse med pludseligt ophør med dopaminbehandling. Det anbefales derfor at nedtrappe behandlingen (se pkt. 4.2).

**Dopaminaqonist-abstinenssyndrom (DAWS)**

Der er blevet rapporteret DAWS med dopaminagonister, herunder ropinirol (se pkt. 4.8). For at seponere behandlingen hos patienter med Parkinsons sygdom skal ropinirol nedtrappes (se pkt. 4.2). Begrænsede data tyder på, at patienter med impulskontrol­forstyrrelser og dem, der får en høj daglig dosis og/eller høje kumulative doser af dopaminagonister kan have en højere risiko for at udvikle DAWS. Abstinenssymptomer kan omfatte apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter og responderer ikke på levodopa. Før nedtrapning og seponering af ropinirol skal patienterne informeres om potentielle abstinenssymptomer. Patienterne skal overvåges nøje under nedtrapning og seponering. I tilfælde af svære og/eller vedvarende abstinenssymptomer kan midlertidig genadministration af ropinirol med den laveste effektive dosis overvejes.

**Hallucinationer**

Hallucinationer er en kendt bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa (se pkt. 4.8). Patienter skal informeres om, at hallucinationer kan forekomme.

**Ufuldstændig frigivelse**

Aztarol er udviklet til at frigive lægemiddel over en periode på 24 timer. Hvis der opstår hurtigt gennemløb i mave-tarm-kanalen, er der risiko for ufuldstændig frigivelse af lægemidlet og at medicinen passerer ud sammen med afføringen.

**Hjælpestoffer**

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Levodopa eller domperidon*

Der er ingen farmakokinetisk interaktion mellem ropinirol og levodopa eller domperidon, som vil nødvendiggøre dosisjustering af disse lægemidler.

*Neuroleptika og andre centralt aktive dopaminantagonister*

Neuroleptika og andre centralt aktive dopaminantagonister, såsom sulpirid eller metoclopramid, kan mindske virkningen af ropinirol, og samtidig anvendelse af disse lægemidler bør derfor undgås.

*Østrogener*

Forhøjede plasmakoncentrationer af ropinirol er blevet observeret hos patienter behandlet med høje østrogendoser. Hos patienter, som allerede modtager hormonerstatnings­behandling (HRT), kan ropinirolbehandling initieres på normal vis. Imidlertid kan det blive nødvendigt at justere ropiniroldosis i overensstemmelse med klinisk respons, såfremt HRT seponeres eller introduceres under behandling med ropinirol.

*CYP 1A2-hæmmere*

Ropinirol metaboliseres hovedsageligt af cytokrom P450-isoenzymet CYP 1A2. En farmakokinetisk undersøgelse (med en konventionel ropinirol-filmovertrukket tablet med en dosis på 2 mg 3 gange daglig) hos Parkinson-patienter viste, at ciprofloxacin øgede Cmax og AUC for ropinirol med henholdsvis 60 % og 84 % med en mulig risiko for bivirkninger. Det kan derfor være nødvendigt hos patienter, der allerede modtager ropinirol, at justere ropiniroldosis, når lægemidler, der hæmmer CYP 1A2, f.eks. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, introduceres eller seponeres.

En farmakokinetisk interaktionsundersøgelse hos patienter med Parkinsons sygdom mellem ropinirol (med konventionel ropinirol tablet med en dosis på 2 mg 3 gange daglig) og theophyllin, et CYP 1A2-substrat, viste ingen ændringer i farmakokinetikken af hverken ropinirol eller theophyllin.

*Vitamin K-antagonister*

Hos patienter, der får en kombination af vitamin K-antagonister og ropinirol, er der set tilfælde af ubalanceret INR. Der kræves øget klinisk og biologisk overvågning (INR).

Det er kendt at rygning inducerer CYP 1A2-metabolismen. Hos patienter, der påbegynder eller ophører med rygning, kan det derfor være nødvendigt at justere dosis.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af ropinirol hos gravide.  Gradvist øgede ropinirol koncentrationer kan forekomme i løbet af graviditeten. (se pkt. 5.2).

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Da den potentielle risiko for mennesker er ukendt, frarådes det at anvende ropinirol til gravide kvinder, medmindre den potientielle fordel for moderen overstiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det blev vist, at ropinirol-relateret materiale blev overført til mælken hos diegivende rotter. Det er uvist om ropinirol og dets metabolitter udskilles i modermælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Ropinirol bør ikke anvendes til ammende mødre, da det kan hæmme mælkeproduktionen.

Fertilitet

Der er ingen data på effekten af ropinirol med hensyn til human fertilitet. I fertilitets­undersøgelser hos hunrotter blev effekter set på implantationen, men der blev ikke set nogen effekter på fertiliteten hos hanrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Mærkning.

Patienter, der er i behandling med ropinirol, og hvor hallucinationer, somnolens og/eller episoder med pludselig søvn forekommer, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj eller deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er ophørt (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkninger er opdelt i organklasser og hyppighed nedenfor. Det er angivet, om disse bivirkninger er rapporteret i kliniske undersøgelser som monoterapi eller som tillægsbehandling til levodopa.

Hyppigheden er defineret som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I hver frekvensgruppe er bivirkningerne angivet i forhold til, hvor alvorlige de er, med de alvorligste først.

Følgende bivirkninger er rapporteret enten i kliniske undersøgelser med ropinirol depottabletter eller filmovertrukne tabletter ved Parkinsons sygdom i doser på op til 24 mg dagligt eller fra post-marketing rapporter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Ved monoterapi** | **Ved tillægsbehandling** |
| *Immunsystemet* |
| Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner (herunder nældefeber, angioødem, hududslæt, kløe) |
| *Psykiske forstyrrelser* |
| Almindelig | Hallucinationer |
|  | Forvirring |
| Ikke almindelig | Psykiske reaktioner (andre end hallucinationer) herunder delirium, vrangforestillinger, paranoia. |
| Ikke kendt | Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister, inklusive ropinirol (se pkt. 4.4) |
| Aggression\* |
| Dopamin dysreguleringssyndrom |
| *Nervesystemet* |
| Meget almindelig | Somnolens | Somnolens\*\* |
| Synkope | Dyskinesi\*\*\* |
| Almindelig | Svimmelhed (inklusive vertigo), pludselig indtræden af søvn |
| Ikke almindelig | Udpræget somnolens i dagtimerne |
| *Vaskulære sygdomme* |
| Almindelig |  | Postural hypotension, hypotension |
| Ikke almindelig | Postural hypotension, hypotension |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* |
| Ikke almindelig | Hikke |  |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Meget almindelig | Kvalme | Kvalme\*\*\*\* |
| Almindelig | Obstipation, halsbrand |
| Opkastning, mavesmerter |  |
| *Lever og galdeveje* |
| Ikke kendt | Leverreaktioner, især forhøjede leverenzymer |
| *Det reproduktive system og mammae* |
| Ikke kendt | Spontan penis erektion |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Almindelig  | Perifert ødem |
| Ødem i benene |
| Ikke kendt | Dopaminagonist seponeringssyndrom, (herunder apati, angst, depression, træthed, øget svedtendens og smerter\*\*\*\*\*) |

\* Aggression har været forbundet med psykiske reaktioner og kompulsive symptomer.

\*\* Somnolens er rapporteret som meget almindeligt i kliniske studier med tillægsbehandling med filmovertrukne tabletter og rapporteret som almindeligt i kliniske studier med tillægsbehandling med depottabletter.

\*\*\* Hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, kan der opstå dyskinesier under den første titreringsperiode med ropinirol. Kliniske studier har vist, at en reduktion af levodopa-dosis kan forbedre dyskinesi (se pkt. 4.2).

\*\*\*\* Kvalme er rapporteret som meget almindeligt i kliniske studier med tillægsbehandling med filmovertrukne tabletter og rapporteret som almindeligt i kliniske studier med tillægsbehandling med depottabletter.

\*\*\*\*\* Non-motoriske bivirkninger kan forekomme ved nedtrapning eller seponering af dopaminagonister,

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Symptomerne på overdosering med ropinirol er relateret til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomer kan lindres ved relevant behandling med dopaminantagonister, såsom neuroleptika eller metoclopramid.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dopaminerge stoffer,dopaminagonister, ATC-kode: N04BC04.

Virkningsmekanisme

Ropinirol er en non‑ergolin D2/D3 dopaminagonist, som stimulerer striatale dopamin­receptorer.

Ropinirol afhjælper manglen på dopamin, som karakteriserer Parkinsons sygdom ved at stimulere striatale dopaminreceptorer.

Ropinirol udøver sin virkning i hypothalamus og hypofysen ved at hæmme sekretionen af prolactin.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et 36-ugers dobbeltblindet cross-over-studie med monoterapi over 3 perioder, udført hos 161 patienter med Parkinsons sygdom i tidlig fase, viste at ropinirol depottabletter var ligeværdige i forhold til konventionelle ropinirol-filmovertrukne tabletter med hensyn til det primære effektmål, som var behandlingsforskellen i ændring fra baseline i "the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale" (UPDRS) bevægelsesscore (der var defineret en 3 points non-inferioritetsmargin på UPDRS bevægelsesscore). Den justerede gennemsnitsforskel mellem ropinirol depottabletter og konventionelle ropinirol-filmovertrukne tabletter ved studiets effektmål var -0,7 point (95 % CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Efter skift til den samme dosis med den alternative tabletformulering fra den ene dag til den anden, var der ingen forskel i bivirkningsprofilen, og hos færre end 3 % af patienterne skulle dosis justeres (alle dosisjusteringer var øgning med et dosistrin. Hos ingen af patienterne skulle dosis nedjusteres).

Et 24 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i parallelle grupper med ropinirol depottabletter hos Parkinson-patienter, som ikke var optimalt kontrolleret med levodopa, viste en klinisk relevant og statistisk signifikant fordel i forhold til placebo på det primære effektmål, som var ændringen fra baseline i vågen tid "off" (justeret gennemsnitlig behandlingsforskel var -1,7 timer (95 % CI: [-2,34; -1,09], p<0,0001)). Dette blev understøttet af sekundære effektparametre, som var ændring fra baseline i total vågentid "on" (+1,7 timer (95 % CI: [1,06; 2,33], p<0,0001) og total vågentid "on" uden generende dyskinesier (+1,5 timer (95 % CI: [0,85; 2,13], p<0,0001). Det var vigtigt, at der ingen indikation var af en stigning fra baseline i vågentid "on" med generende dyskinesier, hverken fra dagbogsdata eller fra UPDRS-observationer.

Studie af ropinirols virkning på kardiel repolarisering

Et gennemgribende QT-studie udført med raske mandlige og kvindelige frivillige forsøgspersoner, der fik doser på 0,5, 1, 2 og 4 mg konventionelle ropinirol filmovertrukne tabletter en gang daglig, viste sammenlignet med placebo, en maksimal forlængelse af QT-intervallet på 3,46 millisekunder (punkt estimat) ved en dosis på 1 mg. Den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval for den største gennemsnitlige virkning var mindre end 7,5 millisekunder. Ropinirols virkning ved højere doser er ikke systematisk undersøgt.

De tilgængelige data fra et gennemgribende QT-studie indikerer ingen risiko for QT-forlængelse ved doser op til 4 mg/dag. Risikoen for forlænget QT-interval kan ikke udelukkes, da der ikke er foretaget et gennemgribende QT-studie ved doser på op til 24 mg/dag.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Ropinirols biotilgængelighed er ca. 50 % (36-57 %). Efter peroral administration af ropinirol depottabletter stiger plasmakoncentrationen langsomt med en gennemsnitlig tid til Cmax på mellem 6 og 10 timer.

I et steady-state-studie med 25 patienter med Parkinsons sygdom, som fik en dosis på 12 mg ropinirol depottabletter en gang daglig, øgede et fedtholdigt måltid den systemiske eksponering for ropinirol med en gennemsnitlig stigning på 20 % i AUC og en gennemsnitlig stigning på 44 % i Cmax. Tmax blev forlænget med 3,0 timer. Det er imidlertid ikke sandsynligt, at disse ændringer er klinisk relevante (f.eks. øget hyppighed af bivirkninger).

Den systemiske eksponering for ropinirol er sammenlignelig for ropinirol depottabletter og ropinirol filmovertrukne tabletter (konventionelle), baseret på den samme daglige dosis.

Fordeling

Ropinirols plasmaproteinbinding er lav (10‑40 %). I overensstemmelse med sin høje lipofilicitet udviser ropinirol et stort fordelingsvolumen (ca. 7 liter/kg).

Biotransformation

Ropinirol metaboliseres primært ved CYP 1A2-metabolisme, og metabolitterne udskilles hovedsageligt i urinen. Den vigtigste metabolit er mindst 100 gange mindre potent end ropinirol i dyremodeller af den dopaminerge funktion.

Elimination

Ropinirol udskilles fra det systemiske kredsløb med en gennemsnitlig eliminations-halveringstid på omkring 6 timer. Stigningen i systemisk eksponering (Cmax og AUC) for ropinirol er omtrent proportional i det terapeutiske dosisinterval. Der er ikke observeret ændring af den orale clearance af ropinirol efter enkelt og gentagen peroral administration. Der er observeret store interindividuelle variationer i de farmakokinetiske parametre. Efter steady-state administration af ropinirol depottabletter er den interindividuelle variation for Cmax mellem 30 % og 55 % og for AUC mellem 40 % og 70 %.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke observeret ændringer i farmakokinetikken for ropinirol hos patienter med Parkinsons sygdom og med mild til moderat nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med nyresvigt i slutstadiet i regelmæssig hæmodialyse blev den orale clearance af ropinirol reduceret med ca. 30 %. Den orale clearance af metabolitterne SKF-104557 og SKF-89124 blev ligeledes reduceres med henholdsvis ca. 80 % og 60 %. Derfor er den anbefalede maksimale dosis hos disse patienter med Parkinsons sygdom begrænset til 18 mg/dag (se pkt. 4.2).

Graviditet

Fysiologiske ændringer i graviditeten (inklusiv nedsat CYP1A2 aktivitet) forventes gradvist at føre til en øget maternel systemisk eksponering af ropinirol (se også pkt. 4.6).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Reproduktionstoksicitet

 I fertilitetsundersøgelser hos hunrotter blev der set effekter på implantationen på grund af de prolaktin-sænkende virkninger af ropinirol. Det skal bemærkes, at prolaktin ikke er essentielt for implantation hos mennesker.

Administration af ropinirol til drægtige rotter i toksiske doser resulterede i mindsket fostervægt ved 60 mg/kg/dag (gennemsnitlig AUC hos rotter omtrent 2 gange det højeste AUC ved maksimale anbefalede humane dosis (MRHD)), øget fosterdødelighed ved 90 mg/kg/dag (omtrent 3 gange det højeste AUC ved MRHD) og ekstremitetsmisdannelser ved 150 mg/kg/dag (omtrent 5 gange det højeste AUC ved MRHD). Der var ingen teratogen effekt hos rotter ved 120 mg/kg/dag (omtrent 4 gange det højeste AUC ved MRHD) og ingen indikation af effekt under organogenese hos kaniner, når det gives alene ved 20 mg/kg (9,5 gange den gennemsnitlige humane Cmax ved MRHD). Til gengæld frembragte ropinirol ved 10 mg/kg (4,8 gange den gennemsnitlige humane Cmax ved MRHD) til kaniner i kombination med oral L-dopa en højere forekomst og alvorlighedsgrad af misdannelser af fingre og tæer end med L-dopa alene.

Toksikologi

Den toksikologiske profil er principielt bestemt af den farmakolo­giske aktivitet af ropinirol: adfærdsændringer, hypoprolaktinæmi, fald i blodtryk og puls, ptose og savlen. Kun hos albinorotter blev der observeret retinal degenera­tion i et langtidsstudie med højeste dosis (50 mg/kg) og var formentligt associeret med en forøget lyseksponering.

Genotoksicitet

Genotoksicitet er ikke observeret i de sædvanlige *in vitro-* og *in vivo*-studier.

Karcinogenicitet

Fra to‑års-studier udført med mus og rotter i doser op til 50 mg/kg/dag var der ingen evidens for nogen karcinogen virkning hos mus. Hos rotter var de eneste ropinirol-relaterede læsioner Leydig cellehyperplasi og adenom i testiklerne forårsaget af ropinirols hypoprolaktinæmiske virkning. Disse læsioner betragtes som et artsspecifikt fænomen og udgør ingen risiko med hensyn til klinisk anvendelse af ropinirol.

Farmakologisk sikkerhed

*In vitro*-studier har vist, at ropinirol hæmmer hERG-medierede kanaler. IC50 værdien er 5 gange højere end den forventede maksimale plasmakoncentration hos patienter behandlet med den maksimale anbefalede dosis (24 mg/dag), se pkt. 5.1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hypromellose

Croscarmellosenatrium

Maltodextrin

Lactosemonohydrat

Ricinusolie, hydrogeneret

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Pigmentblanding

*2 mg depottabletter*

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Lactosemonohydrat

*4 mg & 8 mg depottabletter*

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, gul (E172)

Lactosemonohydrat

Jernoxid, sort (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (aluminium/aluminium)

Pakningsstørrelser: 21, 28, 30, 42, 56, 84 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart,

Dublin 15

Dublin

Ireland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 2 mg: 48016

4 mg: 48018

8 mg: 48019

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. januar 2024