

7. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Ropinirol ”Orion”, depottabletter**

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

 28427

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ropinirol ”Orion”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 *Ropinirol ”Orion” 2 mg depottabletter:*

Hver depottablet indeholder 2 mg ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 1,71 mg lactose (som monohydrat)

*Ropinirol ”Orion” 4 mg depottabletter:*

Hver depottablet indeholder 4 mg ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 0,81 mg sunset yellow (E110)

*Ropinirol ”Orion” 8 mg depottabletter:*

Hver depottablet indeholder 8 mg ropinirol (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Depottabletter.

 2 mg depottabletter: lyserøde, runde, bikonvekse tabletter 6,8 ± 0,1 mm i diameter og 5,5 ± 0,2 mm i tykkelse.

 4 mg depottabletter: lysebrune, ovale bikonvekse tabletter med målene 12,6 x 6,6 ± 0,1 mm og 5,3 ± 0,2 mm i tykkelse.

 8 mg depottabletter: røde, ovale, bikonvekse tabletter med målene 19,2 x 10,2 ± 0,2 mm og 5,2 ± 0,2 mm i tykkelse.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af Parkinsons sygdom ved følgende betingelser:

* initial behandling som monoterapi til at udskyde behovet for opstart af levodopa
* som kombineret behandling med levodopa i sygdomsforløbet, når virkningen af levodopa aftager eller bliver uregelmæssig, og der opstår fluktuationer i den terapeutiske virkning (end-of-dose fluktuationer eller ”on-off” fluktuationer).

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

Voksne

Individuel dosistitrering anbefales i henhold til virkning og tolerabilitet. Ropinirol depottabletter skal tages én gang dagligt, på samme tidspunkt hver dag. Depottabletterne kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

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

 *Initial titrering*

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

Patienter, som starter behandlingen med en dosis på 2 mg/dag af ropinirol, og som oplever bivirkninger, som de ikke tolererer, kan have fordel af at skifte til behandling med konventionelle ropinirol 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 stadig ikke opnås eller opretholdes ved en dosis på 4 mg ropinirol én gang dagligt, kan den daglige dosis øges med 2 mg ugentligt eller med længere intervaller op til en dosis på 8 mg ropinirol én gang dagligt.

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

For at opnå den dosis, som er nødvendig, anbefales det at ordinere 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 Ropinirol Orion administreres som tillægsbehandling til levodopa, kan det være muligt at reducere levodopadosis gradvist, afhængigt af det kliniske respons. I kliniske studier blev levodopadosis reduceret gradvist med ca. 30 % hos patienter, der fik tillægsbehandling med ropiniroldepottabletter. Kombinationsbehandling med levodopa kan hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, medføre dyskinesier under den initiale titrering af Ropinirol Orion. I kliniske studier blev det vist, 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.

Som 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 (med øjeblikkelig frigivelse) til ropinirol depottabletter:*

Patienter kan skifte fra ropinirol filmovertrukne tabletter med umiddelbar udløsning til ropinirol depottabletter fra den ene dag til den anden. Dosis af ropinirol depottabletter bør baseres på den totale daglige dosis af ropinirol filmovertrukne tabletter (umiddelbar udløsning), som patienten fik. Skemaet neden for viser den anbefalede dosis af ropinirol depottabletter for patienter, der skifter fra ropinirol filmovertrukne tabletter (umiddelbar udløsning):

Tabel 1. *Skift fra ropinirol filmovertrukne tabletter (med øjeblikkelig frigivelse) til ropinirol depottabletter:*

|  |  |
| --- | --- |
| Ropinirol filmovertrukne tabletter (umiddelbar udløsning)Total daglig dosis (mg) | Ropinirol 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 ropinirol depottabletter kan dosis justeres afhængigt af terapeutisk respons (se ”Initial titrering” og ”Terapeutisk regime” ovenfor).

Børn og unge

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

Ældre

Clearance af ropinirol er nedsat med cirka 15 % hos patienter i alderen 65 år eller ældre. Selvom en dosisjustering ikke er nødvendigt, bør ropinirol titreres individuelt, med grundig monitorering af tolerabilitet, til den optimale kliniske respons. Hos patienter, der er 75 år eller ældre, 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.

Et studie om anvendelse af ropinirol til patienter i slutstadiet af nyresygdom (patienter i hæmodialyse) viste, at der hos disse patienter kræves følgende dosisjustering:

Den anbefalede initialdosis af ropinirol er 2 mg én gang daglig. Yderligere dosisøgning skal baseres på tolerabilitet og virkning. Den anbefalede maksimale dosis af ropinirol er 18 mg/dag hos patienter, som er regelmæssigt i hæmodialyse. Supplerende doser efter hæmodialyse er ikke nødvendige (se pkt. 5.2)

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

Administration

Oral anvendelse.

**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 episoder med pludseligt opstået søvn

Ropinirol er sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn, især hos patienter med Parkinsons sygdom. I visse tilfælde er der rapporteret om patienter, der pludseligt falder i søvn under daglige gøremål og i nogle tilfælde ubevidst og 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. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. En reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør overvejes.

 Psykiske eller psykotiske lidelser

Patienter, der har eller har haft alvorlige psykiske eller psykotiske lidelser, bør ikke behandles med dopaminagonister, medmindre de potentielle fordele opvejer risici.

Impulskontrolforstyrrelser

Patienter skal kontrolleres regelmæssigt for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienter og omsorgspersoner skal være klar over, at der kan forekomme adfærdssymptomer af impulskontrolforstyrrelser, herunder sygelig spilletrang, øget libido og hyperseksualitet, tvangsforbrug eller sygelig købelyst, udtalt overspisning og tvangsspisning hos patienter, der behandles med dopaminagonister inklusive ropinirol. Dosisreduktion/gradvis seponering skal overvejes, hvis sådanne symptomer udvikles.

Mani

Patienter skal kontrolleres regelmæssigt for udvikling af mani. Patienter og omsorgspersoner bør gøres opmærksom på, at symptomer på mani kan opstå med eller uden impulskontrolforstyrrelser hos patienter, der behandles med Ropinirol Orion tabletter. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis der udvikles sådanne symptomer.

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Dopaminagonist-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 kendt som en bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Patienter bør være informeret om, at hallucinationer kan forekomme.

Hurtig gastrointestinal transit

Ropinirol Orion tabletter er designet til at frigive lægemiddel over en 24-timers periode, Ved hurtig gastrointestinal transit kan der være risiko for ufuldstændig frigivelse af lægemiddel, og rester af lægemiddel vil blive udskilt i afføringen.

Hypotension

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

Hjælpestoffer

Ropinirol Orion 2 mg depottabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Ropinirol Orion 4 mg depottabletter indeholder azofarvestoffet sunset yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

Ropinirol Orion 2 mg, 4 mg og 8 mg depottabletter 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**

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

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

Forøgede 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 ophører eller introduceres under behandling med ropinirol.

Ropinirol metaboliseres hovedsageligt af cytochrom P450-isoenzymet CYP1A2. Et farmakokinetisk studie (med en filmovertrukket (med umiddelbar udløsning) ropinirol-tablet med en dosis på 2 mg 3 gange dagligt) hos Parkinson-patienter viste, at ciprofloxacin øgede Cmax og AUC for ropinirol med henholdsvis 60 % og 84 % med en potentiel risiko for bivirkninger. Det kan derfor være nødvendigt hos patienter, der allerede modtager ropinirol, at justere ropiniroldosis, når lægemidler, der vides at hæmme CYP1A2, f.eks. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, introduceres eller seponeres.

Et farmakokinetisk interaktionsstudie med patienter med Parkinsons sygdom mellem ropinirol (med filmovertrukne tabletter (umiddelbar udløsning) med en dosis på 2 mg 3 gange dagligt) og theophyllin, et CYP1A2-substrat, viste ingen ændringer i farmakokinetikken af hverken ropinirol eller theophyllin.

Det er kendt at rygning inducerer CYP1A2-metabolismen, derfor kan en dosisjustering være nødvendig, når patienter stopper eller starter rygning under en behandling med ropinirol.

Der er rapporteret tilfælde af ubalanceret INR hos patienter i kombinationsbehandling med vitamin K antagonister og ropinirol. Øget klinisk og biologisk overvågning (INR) er påkrævet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af ropinirol hos gravide kvinder. Koncentrationerne af ropinirol kan stige gradvist under 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 potentielle fordel for moderen overstiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Der er påvist overførsel af ropinirol-relateret materiale i mælken hos lakterende rotter. Det vides ikke, om ropinirol og dets metabolitter udskilles i human mælk. Risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Ropinirol bør ikke anvendes til ammende mødre, da det kan hæmme mælkeproduktionen.

Fertilitet

Der er ingen data tilgængelig for effekten af ropinirol på human fertilitet. I fertilitetsstudier udført på hunrotter blev der observeret en effekt på implantationen, men der blev ikke set nogen effekt 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 anført i systemorganklasse og hyppighed nedenfor (tabel 2). Det er angivet, om disse bivirkninger er rapporteret i kliniske studier 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.

**Tabel 2.**De følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske studier ved behandling af Parkinsons sygdom, med ropinirol depottabletter eller filmovertrukne tabletter (med øjeblikkelig frigivelse) i doser på op til 24 mg/dag eller er blevet rapporteret efter markedsføring.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Ved monoterapi | Ved tillægsbehandling |
| *Immunsystemet* |
| Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner (herunder nældefeber, angioødem, hududslæt, kløe). |
| *Psykiske forstyrrelser* |
| Almindelig | Hallucinationer |
|  | Konfusion |
| Ikke almindelig  | Psykotiske reaktioner (andre end hallucinationer) inklusive delirium, vrangforestillinger, paranoia. |
| Ikke kendt | Impulskontrolforstyrrelser, ludomani, øget libido, hyperseksualitet, tvangsforbrug eller sygelig købelyst, udtalt overspisning og tvangsspisning hos patienter behandlet med dopamin agonister, inklusive ropinirol (se pkt. 4.4)Mani (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 | Forstoppelse, 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 | Perifere ødemer |
| Ødem i benene |  |
| Ikke kendt | Dopaminagonist-abstinenssyndrom (herunder apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerte\*\*\*\*\*) |

\* Aggression er blevet forbundet med psykotiske reaktioner og symptomer på manglende impulskontrol.

\*\* Somnolens er blevet rapporteret som meget almindelig ved kombinationsbehandling i kliniske studier med tabletter med øjeblikkelig frigivelse, og som almindelig ved kombinationsbehandling i kliniske studier med depottabletter.

\*\*\* Hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, kan dyskinesi forekomme under den initiale titreringsperiode af ropinirol. Kliniske studier har vist, at en reduktion af levodopadosen kan lindre dyskinesi (se pkt. 4.2).

\*\*\*\* Kvalme er blevet rapporteret som meget almindelig ved kombinationsbehandling i kliniske studier med tabletter med øjeblikkelig frigivelse, og som almindelig ved kombinationsbehandling i kliniske studier med depottabletter.

\*\*\*\*\* Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme ved nedtrapning eller seponering af dopaminagonister inklusiv ropinirol (se pkt. 4.4).

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: Dopamin-agonister, 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 prolaktin.

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 ropinirol filmovertrukne tabletter (med øjeblikkelig frigivelse) 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 ropinirol filmovertrukne tabletter (med øjeblikkelig frigivelse) 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 færre end 3 % af patienterne skulle have en dosisjustering. (Alle dosisjusteringer var øgning med et dosistrin. Ingen patienter skulle have dosis nedjusteret).

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). Vigtigst var, 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 hos raske mandlige og kvindelige frivillige forsøgspersoner, der fik doser på 0,5, 1, 2 og 4 mg ropinirol filmovertrukne tabletter (umiddelbar udløsning) én gang dagligt, 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 oral 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 én gang dagligt, øgede et fedtholdigt måltid den systemiske eksponering for ropinirol ved 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 (umiddelbar udløsning), 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 CYP1A2-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 oral 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*

Hos patienter med Parkinsons sygdom med let til moderat nedsat nyrefunktion blev der ikke observeret forandringer i farmakokinetikken for ropinirol.

Hos patienter i terminalstadiet af en nyresygdom, i regelmæssig hæmodialyse, blev den orale clearance af ropinirol nedsat med cirka 30 %. Den orale clearance af metabolitterne SKF-104557 og SKF-89124 blev ligeledes nedsat med henholdsvis cirka 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 under graviditeten (inklusiv nedsat aktivitet af CYP1A2) forventes at gradvist føre til øget maternel systemisk eksponering af ropinirol (se også pkt. 4.6).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Reproduktionstoksicitet

I fertilitetsstudier udført på hunrotter blev der set påvirkning af implantationen som resultat af ropinirols prolaktin-sænkende effekt. Det bør bemærkes, at prolaktin ikke er essentielt for implantation hos mennesker. Administration af ropinirol til drægtige rotter i maternelle toksiske doser resulterede i mindsket fostervægt ved 60 mg/kg/dag (middel AUC hos rotter var cirka 2 gange den højeste AUC ved den maksimalt anbefalede dosis hos mennesker (MRHD)), øget fosterdødelighed ved 90 mg/kg/dag (cirka 3 gange den højeste AUC ved MRHD) og misdannelser af fingre og tæer ved 150 mg/kg/dag (cirka 5 gange den højeste AUC ved MRHD). Der var ingen teratogen effekt hos rotter ved 120 mg/kg/dag (cirka 4 gange den højeste AUC ved MRHD) og ingen indikation af effekt under organogenesen hos kaniner når givet alene ved 20 mg/kg (9,5 gange middel human Cmax ved MRHD). Dog udviste ropinirol 10 mg/kg (4,8 gange middel human Cmax ved MRHD) administreret sammen med oral L-dopa til kaniner en højere forekomst og alvorsgrad af misdannelser af fingre og tæer sammenlignet 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. Hos albinorotter alene observeredes retinal degeneration i et langtidsstudie med højeste dosis (50 mg/kg/dag) 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 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**

*Tabletkerne*

Ammoniummethacrylat copolymer, type B

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)

Natriumlaurilsulfat

Copovidon

Magnesiumstearat

*Tabletovertræk*

*Ropinirol ”Orion” 2 mg depottabletter:*

Lactosemonohydrat

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin

Jernoxid, rød (E172)

*Ropinirol ”Orion” 4 mg depottabletter:*

Titandioxid (E171)

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)

Macrogol 400

Indigocarmin (E132)

Sunset yellow (E110)

*Ropinirol ”Orion” 8 mg depottabletter:*

Titandioxid (E171)

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)

Macrogol 400

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E172)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

Beholder: 90 dage.

Blister: Ikke relevant.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 *Ropinirol ”Orion” 2 mg depottabletter:*

Ropinirol ”Orion” fås i hvide uigennemsigtige PVC/PCTFE-aluminium folieblisterpakninger med 21, 28 eller 84 depottabletter og i hvide uigennemsigtige HDPE-beholdere med børnesikret skruelåg og fastgjort tørremiddel med 84 depottabletter.

 *Ropinirol ”Orion” 4 mg depottabletter:*

Ropinirol ”Orion” fås i hvide, uigennemsigtige PVC/PCTFE-aluminium folieblisterpakninger med 21, 28 eller 84 depottabletter og i hvide uigennemsigtige HDPE-beholdere med børnesikret skruelåg og fastgjort tørremiddel med 84 depottabletter.

*Ropinirol ”Orion” 8 mg depottabletter:*

Ropinirol ”Orion” fås i hvide, uigennemsigtige PVC/PCTFE-aluminium folieblisterpakninger med 21, 28 eller 84 depottabletter og i hvide uigennemsigtige HDPE-beholdere med børnesikret skruelåg og fastgjort tørremiddel med 84 depottabletter.

 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**

 Orion Corporation

Orionintie 1

FI- 02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 2 mg: 50986

4 mg: 50987

8 mg: 50988

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 24. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 7. februar 2024