

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ropinostad 2 mg depottabletit:  
Yksi depottabletti sisältää 2 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
1,8 mg laktoosimonohydraattia.

Ropinostad 4 mg depottabletit:  
Yksi depottabletti sisältää 4 mg ropinirolia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
0,81 mg paraoranssia (E 110).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

2 mg:n depottabletit: pinkki, pyöreä, kaksoiskupera tabletti  $6,8 \pm 0,1$  mm.  
4 mg:n depottabletit: vaaleanruskea, soikea, kaksoiskupera tabletti  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm.  
8 mg:n depottabletit: punainen, soikea, kaksoiskupera tabletti  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin taudin hoito seuraavasti:

- hoidon aloittaminen monoterapiana levodopan käyttöönoton lykkäämiseksi
- yhdistelmähoitona levodopan kanssa, kun tauti on edennyt vaiheeseen, jossa levodopan vaikutus heikkenee tai muuttuu satunnaiseksi ja hoitovaikutus vaihtelee ("end of dose"- tai "on-off"-tyyppistä vaihtelua).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos suositellaan titraamaan yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden mukaan.

*Hoidon aloitus*

Ropinirolidepottablettien aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Toisesta

hoitoviikosta alkaen annos suurennetaan 4 mg:aan kerran vuorokaudessa. Hoitovaste saattaa olla havaittavissa ropinirolidepottablettien 4 mg:n vuorokausiannoksella.

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

#### *Hoito-ohjelma*

Potilaan hoitoa jatketaan pienimmällä ropinirolidepottablettiannoksella, joka pitää oireet hallinnassa.

Jos depottablettiannoksella 4 mg kerran vuorokaudessa ei saada oireita hallintaan tai jos ne eivät pysy hallinnassa tällä annoksella, vuorokausiannosta voidaan nostaa 2 mg:lla viikon tai sitä pitemmin välein annokseen 8 mg ropinirolia vuorokaudessa depottabletteina.

Jos depottablettiannoksella 8 mg kerran vuorokaudessa ei vielääkään saada oireita hallintaan tai jos ne eivät pysy hallinnassa tällä annoksella, vuorokausiannosta voidaan nostaa 2–4 mg:lla kahden viikon tai sitä pitemmin välein. Ropinirolidepottablettien suurin vuorokausiannos on 24 mg.

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

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

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

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

#### *Hoidon lopettaminen*

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

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

#### *Siirtyminen kalvopäällysteisistä (lääkeainetta välittömästi vapauttavista) ropinirolitableteista Ropinostad-depottabletteihin:*

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

<b>Kalvopäällysteiset (lääkeainetta välittömästi vapauttavat) ropinirolitabletit Kokonaisvuorokausiannos (mg)</b>	<b>Ropinostad-depottabletit Kokonaisvuorokausiannos (mg)</b>
0,75 - 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Iäkkäät

Ropinirolin puhdistuma vähintään 65-vuotiailla potilailla on vähentynyt noin 15 %. Vaikka annosta ei tarvitse muuttaa, ropiniroliaannos on titrattava yksilöllisesti siedettävyyttä tarkoin seuraten, kunnes saavutetaan optimaalinen kliininen vaste. Aloitettaessa hoitoa vähintään 75-vuotiaille potilaille, voidaan harkita annoksen titraamista hitaammin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavilla potilailla ei havaittu muutoksia ropinirolin puhdistumassa, mikä osoittaa, ettei tämän potilasryhmän annosta tarvitse muuttaa.

Loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla (hemodialyysia saavilla) ropinirolihoitoa saavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että tämän potilasryhmän annosta on säädettävä seuraavasti: ropinirolidepottablettien suositeltu aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen suurentamisen tästä edelleen on perustuttava siedettävyyteen ja tehoon. Jos potilas saa säännöllisesti hemodialyysihoitoa, ropinirolidepottablettien suurin suositeltu annos on 18 mg/vrk. Hemodialyysin jälkeen ei tarvita lisäannoksia (ks. kohta 5.2).

Ropinirolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) ja jotka eivät saa säännöllisesti hemodialyysihoitoa.

#### Antotapa

Suun kautta.

Ropinostad-depottabletit otetaan kerran päivässä, suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Depottabletit voidaan ottaa joko ruuan kera tai tyhjiin mahaan (ks. kohta 5.2).

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

### **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

##### Uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiset

Ropinirolin käyttöön liittyy uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtelukohtauksia, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Äkillistä nukahtamista kesken päivittäisten toimien, joissakin tapauksissa tiedostamatta tai ilman varoitusmerkkejä, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Tästä on kerrottava potilaille ja heitä on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita ropinirolihoidon aikana. Potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, täytyy välttää autolla ajamista tai koneiden käyttämistä. Annostuksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava.

##### Psykiatriset tai psykoottiset sairaudet

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

##### Impulssikontrollin häiriöt

Potilasta on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden ilmaantumisen havaitsemiseksi. Potilaalle ja häntä hoitavalle henkilölle on kerrottava, että dopamiiniagonisteilla, myös ropinirolilla, hoidettavilla potilailla voi esiintyä impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten sairaalloista pelihimoa, libidon voimistumista, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista ja ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä. Jos tällaisia oireita ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä/hoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä.

##### Mania

Potilaita on seurattava säännöllisesti manian kehittymisen varalta. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, että ropinirolivalmisteen käyttäjille voi ilmaantua manian oireita yhdessä hillitsemishäiriöiden oireiden kanssa tai ilman. Jos tällaisia oireita ilmenee, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista asteittain.

##### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

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

##### Nopea kulkeutuminen maha-suolikanavan läpi

Ropinostad-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.

##### Hypotensio

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

##### 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 vähennettävä asteittain (ks. kohta 4.2). Rajallisten tietojen mukaan dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymän riski saattaa olla suurempi sellaisilla potilailla, joilla on impulssikontrollin häiriöitä tai jotka saavat dopamiiniagonisteja suurina vuorokausiannoksina ja/tai suurina kumulatiivisina annoksina. Vieroitusoireita voivat olla mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu sekä kipu, joihin levodopa ei tehoa. Potilaille on kerrottava mahdollisista vieroitusoireista ennen ropiniroliaannoksen asteittaista vähentämistä ja hoidon lopettamista. Potilaiden vointia on seurattava tiiviisti annoksen asteittaisen vähentämisen ja hoidon lopettamisen yhteydessä. Jos vieroitusoireet ovat vaikeita ja/tai ne eivät hellitä, pienimmän tehokkaan ropiniroliaannoksen tilapäistä käyttöä voidaan harkita.

### Hallusinaatiot

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

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ropinostad 2 mg depottabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ropinirolin ja levodopan tai domperidonin välillä ei esiinny sellaisia yhteisvaikutuksia, jotka edellyttäisivät näiden lääkevalmisteiden annoksen muuttamista.

Neuroleptit ja muut keskushermostoon vaikuttavat dopamiiniantagonistit, kuten sulpiridi tai metoklopramidi, saattavat heikentää ropinirolin tehoa, joten näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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

Ropiniroli metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -isoentsyymi CYP1A2:n kautta. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa (kalvopäällysteisinä [lääkeainetta välittömästi vapauttavina] tabletteina kolme kertaa vuorokaudessa otetulla 2 mg:n annoksella) todettiin, että siprofloksasiini suurensi ropinirolin  $C_{max}$ -arvoa 60 % ja AUC-arvoa 84 %, mihin saattaa liittyä haittavaikutusten riski. Näin ollen ropinirolia jo ennestään saavien potilaiden ropinioliannosta saatetaan joutua muuttamaan, kun aloitetaan tai lopetetaan hoito lääkevalmisteilla, joiden tiedetään estävän CYP1A2-entsyymiä. Tällaisia lääkevalmisteita ovat mm. siprofloksasiini, enoksasiini ja fluvoksamiini.

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin ropinirolin (kalvopäällysteisinä [lääkeainetta heti vapauttavina] tabletteina kolme kertaa vuorokaudessa otetulla 2 mg:n annoksella) ja CYP 1A2:n substraatin teofylliinin yhteisvaikutuksia, ei todettu muutoksia kummankaan lääkeaineen (ropinirolin tai teofylliinin) farmakokinetiikassa.

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

Potilailla, jotka ovat käyttäneet ropinirolia ja K-vitamiinin antagonisteja, on raportoitu INR-arvojen vaihtelua. Kliininen 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, ropinirolin käyttöä ei suositella 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. Ropinirolia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana, koska ropiniroli saattaa 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 koneidenkäyttökykyyn**

Ropinirolihoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy hallusinaatioita, uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtelukohtauksia, on kehoitettava välttämään autolla ajoa tai toimintoja, joissa vireyden heikentyminen voi aiheuttaa vakavan vammautumisen tai kuoleman vaaran potilaalle itselleen tai muille (esim. koneiden käyttö), kunnes tällaiset toistuvat kohtaukset ja uneliaisuus ovat hävinneet (ks. kohta 4.4).

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

Esiintymistiheyyksi 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 esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joko ropinirolidepottableteilla (lääkeainetta hitaasti vapauttava tabletti) tai kalvopäällysteisillä ropinirolitableteilla (lääkeainetta nopeasti vapauttava tabletti) suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa Parkinsonin taudissa annostuksen ollessa korkeimmillaan 24 mg/päivä tai markkinoille tulon jälkeen.

	<u>Monoterapiassa</u>	<u>Yhdistelmähoidossa</u>
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>		
Tuntematon	Yliherkkyysoireet (mm. urtikaria, angioedeema, ihottuma, kutina)	
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>		
Yleinen	Hallusinaatiot	
		Sekavuus
Melko harvinainen	Psykoottiset reaktiot (muut kuin hallusinaatiot) mukaan lukien delirium, harhaluulot ja paranoia	
Tuntematon	Impulssikontrollin häiriöt: pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista, yliseksuaalisuutta, pakonomaista kulutus- tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä dopamiiniagonisteilla hoidetuilla potilailla, mukaan lukien Ropinostad-valmiste (ks. kohta 4.4).	
	Mania (ks. kohta 4.4)	
	Aggressiivisuus*, Dopamiinin säätelyhäiriöoireyhtymä	
<b><i>Hermosto</i></b>		
Hyvin yleinen	Uneliaisuus	Uneliaisuus**

	Pyörtyminen	Dyskinesia***
Yleinen	Huimaus (myös heitehuimaus), äkillinen nukahtaminen	
Melko harvinainen	Poikkeuksellinen uneliaisuus päivällä	
<b>Verisuonisto</b>		
Yleinen		Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio
Melko harvinainen	Asentoon liittyvä hypotensio, hypotensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Melko harvinainen	Hikka	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi	Pahoinvointi****
Yleinen	Ummetus, närästys	
	Oksentelu, vatsakipu	
<b>Maksa ja sappi</b>		
Tuntematon	Maksareaktiot, lähinnä maksaentsyymiarvojen nousu	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		
Tuntematon	Spontaani erektio	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Yleinen:	Perifeerinen turvotus	
	Jalkojen turvotus	
Tuntematon:	Dopamiiniagonistihoidon vieroitusoireyhtymä (johon liittyy apatiaa, ahdistuneisuutta, masennusta, väsymystä, hikoilua ja kipua)*****	

\* Aggressiivisuuteen on liittynyt psykoottisia reaktioita kuten myös pakonomaaisia oireita.

\*\* Uneliaisuutta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta nopeasti vapauttavilla tableteilla ja yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta hitaasti vapauttavilla tableteilla.

\*\*\* Parkinson-potilailla, joilla tauti on edennyt pitkälle, dyskinesiaa voi ilmaantua alkuvaiheen ropinirolititruuksissa. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että levodopa-annoksen pienentäminen voi parantaa dyskinesiaa (ks. kohta 4.2).

\*\*\*\* Pahoinvointia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti yhdistelmähoidossa lääkeainetta nopeasti 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Ropiniroliyliannostuksen oireet liittyvät sen dopaminergiseen aktiivisuuteen. Näitä oireita voidaan lievittää asianmukaisella dopamiiniantagonistihoidolla, kuten neurolepteillä tai metoklopramidilla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dopamiiniagonistit, ATC-koodi N04BC04

#### Vaikutusmekanismi

Ropiniroli on ei-ergoliininen D2/D3-dopamiiniagonisti, joka stimuloi striataalisia dopamiinireseptoreita.

Ropiniroli lievittää Parkinsonin taudille ominaista dopamiinin puutosta stimuloimalla striataalisia dopamiinireseptoreita.

Ropiniroli vaikuttaa hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen ja estää prolaktiinin eritystä.

#### Kliininen teho

Kaksoissokkoutettu, kolmijaksoinen, 36 viikkoa kestänyt ristikkäistutkimus, jossa ropinirolia annettiin ainoana lääkkeenä ja johon osallistui 161 alkuvaiheen Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, osoitti, että ropinirolidepottabletit olivat samanveroisia kuin kalvopäällysteiset (lääkeainetta heti vapauttavat) ropinirolitabletit ensisijaisen päätetapahtuman suhteen. Ensisijainen päätetapahtuma oli Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) -asteikon motorista toimintakykyä mittaavassa osiossa todettu hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötilanteesta (UPDRS-asteikolla määritettiin kolmikohtainen samanveroisuusmarginaali [non-inferiority margin]). Korjattu keskimääräinen ero ropinirolidepottablettien ja kalvopäällysteisten (lääkeainetta heti vapauttavien) ropinirolitablettien välillä tutkimuksen päättyessä oli -0,7 pistettä (95 %:n luottamusväli: [-1,51, 0,10],  $p = 0,0842$ ).

Kun lääkitys vaihdettiin yön yli vastaavaan annokseen toista tablettimuotoa, haittavaikutusprofiilien välillä ei ollut eroa ja annoksen muuttaminen oli tarpeen alle 3 %:lla potilaista (kaikki annosmuutokset olivat yhden annostason lisäyksiä. Yhdenkään potilaan annosta ei tarvinnut pienentää.).

Kaksoissokkoutettu, lumekontroloitu, 24 viikkoa kestänyt rinnakkaisryhmätutkimus, jossa tutkittiin ropinirolidepottabletteja Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joiden oireita levodopa ei pitänyt hallinnassa optimaalisesti, osoitti, että ropinirolidepottablettihoito oli kliinisesti olennaisesti ja tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli muutos alkutilanteen hereilläolajan ”off”-ajassa (korjattu keskimääräinen ero hoitojen välillä oli -1,7 tuntia (95 %:n luottamusväli: [-2,34, -1,09],  $p < 0,0001$ )). Toissijaisten tehon parametrien tulokset tukivat tätä tulosta: muutos kokonaishereilläolajan ”on”-ajassa (+1,7 tuntia (95 %:n luottamusväli: [1,06, 2,33]),  $p < 0,0001$ ) ja kokonaishereilläolajan ”on”-ajassa ilman hankalia dyskinesioita (+1,5 tuntia (95 %:n luottamusväli: [0,85, 2,13]),  $p < 0,0001$ ). Mikä tärkeintä, päiväkirjakorttien tiedot tai UPDRS-asteikon kohdat eivät osoittaneet lainkaan lisäystä lähtötilanteeseen nähden hereilläolajan ”on”-ajassa, johon liittyy haittaavia dyskinesioita.

#### Tutkimus ropinirolin vaikutuksista sydämen repolarisaatioon

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla tehtiin perusteellinen QT-aikatutkimus. Tutkimuksessa tutkittaville annettiin 0,5, 1, 2 ja 4 mg:n ropiniroliaannoksia kalvopäällysteisinä (lääkeainetta heti vapauttavina) tabletteina kerran vuorokaudessa. QT-aika piteni eniten 1 mg:n annoksella 3,46 millisekuntia (pistearvio) verrattuna lumelääkkeeseen. Yksitahoisen 95 %:n luottamusvälin yläraja suurimmalle keskimääräiselle vaikutukselle oli alle 7,5 millisekuntia. Suurempien 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 perusteellisia QT-aikatutkimuksia ei ole tehty 24 mg/vrk annokseen saakka.



## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

Vakaan tilan tutkimuksessa, jossa 25 Parkinson-potilasta sai 12 mg ropinirolia kerran vuorokaudessa depottabletteina, runsasrasvainen 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 todennäköisesti kuitenkaan ole kliinistä merkitystä (esim. haittojen lisääntymisenä).

Ropinirolidepottableteilla ja (lääkeainetta heti vapauttavilla) kalvopäällysteisillä ropinirolitableteilla saavutetaan verrannollinen systeeminen altistus ropinirolille, kun vuorokausiannos on sama.

### Jakautuminen

Ropinirolin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (10–40 %). Koska ropiniroli on erittäin lipofiilinen, sen jakautumistilavuus on suuri (noin 7 l/kg).

### Biotransformaatio

Ropinirolin puhdistuma perustuu pääasiassa CYP1A2-metaboliaan. Ropinirolin metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Päämetaboliitin teho on dopaminergistä tehoa mittaavissa eläinmalleissa vähintään 100 kertaa heikompi kuin ropinirolin teho.

### Eliminaatio

Ropiniroli eliminoituu systeemisestä verenkierrosta siten, että sen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6 tuntia. Systeemisen altistuksen suureneminen ( $C_{\max}$  ja AUC) on terapeuttisella annosvälillä jokseenkin annosriippuvaista. Ropinirolin oraaliossa puhdistumassa ei ole suun kautta otettuna havaittavissa eroja kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen. Farmakokineettiset parametrit ovat vaihdelleet laajasti yksilöiden välillä. Kun ropinirolidepottabletteja annettiin vakaassa tilassa, yksilöiden välinen ero  $C_{\max}$ -arvoissa oli 30–55 % ja AUC-arvoissa 40–70 %.

### Munuaisten vajaatoiminta

Ropinirolin farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Parkinson-potilailla.

Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saavat säännöllisesti hemodialyysihoitoa, ropinirolin oraalinen puhdistuma on noin 30 % heikompi. Metaboliittien SKF-104557 ja SKF-89124 oraaliset puhdistumat pienenevät myös vastaavasti noin 80 % ja 60 %. Sen vuoksi suurin tälle Parkinsonin tautia sairastavalle potilasryhmälle suositeltu annos on korkeintaan 18 mg/vrk (ks. kohta 4.2).

### Raskaus

Raskauden aikaisten fysiologisten muutosten (sisältäen alentuneen CYP 1A2 -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 annoksilla 60 mg/kg/vrk (rottien AUC-arvojen keskiarvo noin kaksinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella (MRHD)), lisäsi sikiöiden kuolemia annoksella 90 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella) ja varpaiden epämuodostumia annoksella 150 mg/kg/vrk (noin viisinkertainen verrattuna korkeimpaan AUC-arvoon ihmisille suositellulla enimmäisannoksella). Annoksella 120 mg/kg/vrk (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

Toksikologinen profiili määräytyy pääasiassa ropinirolin farmakologisen vaikutuksen mukaan: käyttäytymismuutokset, hypoprolaktinemia, verenpaineen lasku ja sydämen sykkeen hidastuminen, ptoosi ja salivaatio. Retinan degeneraatiota havaittiin ainoastaan albiinorotilla, kun pitkäaikaistutkimuksessa käytettiin suurimpia annoksia (50 mg/kg/vrk). Tämä vaikutus liittyi todennäköisesti lisääntyneeseen altistukseen valolle.

#### Genotoksisuus

Genotoksisuutta ei havaittu tavanomaisissa *in vitro*- eikä *in vivo* -testisarjoissa.

#### Karsinogeenisuus

Kaksivuotisissa tutkimuksissa hiirellä ja rotalla 50 mg/kg/vrk:n enimmäisannoksilla hiirellä ei esiintynyt viitteitä karsinogeenisuudesta. Rotalla ainoat ropiniroliin liittyvät leesiot olivat ropinirolin hypoprolaktinemiaa aiheuttamat Leydigin soluhyperplasia ja kivesadenooma. Näitä leesioita pidetään lajispesifisinä eivätkä ne ole riski ropinirolin kliinisessä käytössä.

#### Turvallisuusfarmakologia

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ropiniroli estää hERG-välitteisiä virtoja.  $IC_{50}$  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**

#### Tablettiydin:

Ammoniometakrylaattikopolymeeri, tyyppi B  
Hypromelloosi  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kopovidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste:

*Ropinostad 2 mg depottabletit:*

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosi (E 464)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Triasetiini

Punainen rautaoksidi (E 172)

*Ropinostad 4 mg depottabletit:*

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

*Ropinostad 8 mg depottabletit:*

Titaanidioksidi (E 171)  
Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 400  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Musta rautaoksidi (E 172)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kestoaika

3 vuotta  
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 168 vuorokautta.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

*Ropinostad 2 mg depottabletit:*

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

*Ropinostad 4 mg depottabletit:*

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

*Ropinostad 8 mg depottabletit:*

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg: 29459  
4 mg: 29460

8 mg: 29461

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.10.2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.9.2015

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.5.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropinostad 2 mg depottabletter  
Ropinostad 4 mg depottabletter  
Ropinostad 8 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ropinostad 2 mg depottabletter:  
Varje depottablett innehåller 2 mg ropinirol (motsvarande hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt  
1,8 mg laktosmonohydrat.

Ropinostad 4 mg depottabletter:  
Varje depottablett innehåller 4 mg ropinirol (motsvarande hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt  
0,81 mg para-orange (E110).

Ropinostad 8 mg depottabletter:  
Varje depottablett innehåller 8 mg ropinirol (motsvarande hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

2 mg depottabletter: rosa, runda, bikonvexa depottabletter  $6,8 \pm 0,1$  mm.  
4 mg depottabletter: ljusbruna, ovala, bikonvexa depottabletter  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm.  
8 mg depottabletter: röda, ovala, bikonvexa depottabletter  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vid behandling av Parkinsons sjukdom:

- om monoterapi i tidig fas för att senarelägga levodopa-terapi
- i kombination med levodopa i senare stadier av sjukdomen när effekten av levodopa avtar eller varierar och fluktuationer i effekten förekommer ("end of dose" eller "on-off" fluktuationer).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

Individuell dositering med hänsyn till effekt och tolerans.

##### *Initial titrering*

Startdosen av ropinirol depottabletter är 2 mg en gång dagligen den första veckan. Dosen ska ökas till 4 mg en gång dagligen från den andra behandlingsveckan. Behandlingssvar kan ses vid dosen 4 mg en gång

dagligen vid ropinirol depottabletter.

Patienter som påbörjar behandlingen med en dos på 2 mg/dag av ropinirol depottabletter och som får biverkningar som de inte tolererar, kan må bättre av att byta till behandling med ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter och en lägre daglig dos, uppdelad på tre lika stora doser.

#### *Behandlingsschema*

Patienter ska stå på den lägsta dosen av ropinirol depottabletter som ger symtomatisk kontroll.

Om fullgod symtomkontroll inte uppnås, eller inte kan upprätthållas vid dosen 4 mg en gång dagligen av depottabletter, kan den dagliga dosen ökas med 2 mg per vecka eller med längre intervall upp till dosen 8 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter.

Om fullgod symtomkontroll fortfarande inte uppnås, eller inte kan upprätthållas vid dosen 8 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter, kan den dagliga dosen ökas med 2 till 4 mg var 14:e dag eller med längre intervall. Den maximala dagliga dosen av ropinirol depottabletter är 24 mg.

Det rekommenderas att det minsta antalet ropinirol depottabletter skrivs ut till patienterna för att uppnå den önskvärda dosen, genom att använda den högsta tillgängliga styrkan på ropinirol depottabletterna.

Om behandlingen avbryts i en dag eller mer ska man överväga att påbörja dositering igen (se ovan).

När Ropinostad-depottabletter ges som tilläggsterapi till levodopa kan dosen av levodopa gradvis minskas i förhållande till svar på kliniska symtom. I kliniska prövningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 30 % hos patienter med ropiniroldepottabletter som tilläggsterapi. Vid avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda vid kombination med levodopa under den initiala titreringen av Ropinostad-depottabletter. Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi (se avsnitt 4.8).

Vid övergång från behandling med en annan dopaminagonist till ropinirol ska rekommendationerna beträffande utsättning, enligt innehavaren av godkännandet för försäljning, följas innan behandling med ropinirol påbörjas.

#### *Att sluta behandlingen*

Abrupt utsättning av dopaminerg terapi kan leda till utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (se avsnitt 4.4).

I likhet med andra dopaminagonister ska ropinirol utsättas gradvis genom att minska den dagliga dosen under en veckas tid (se avsnitt 4.4).

#### *Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinostad depottabletter:*

Patienter kan övergå direkt från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinostad depottabletter. Dosen av Ropinostad depottabletter ska baseras på den totala dagliga dosen ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som patienten tog. Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen för patienter som övergår från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinostad depottabletter:

<b>Filmdragerade (omedelbar frisättning) ropinirol tabletter Total daglig dos (mg)</b>	<b>Ropinostad depottabletter Total daglig dos (mg)</b>
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 övergång till Ropinostad depottabletter kan dosen justeras beroende på det terapeutiska svaret (se ovan: Initial titrering och Behandlingsschema).

#### Pediatrik population

Ropinostad depottabletter rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

#### Äldre

Patienter 65 år eller äldre har en reducerad utsöndring av ropinirol med ungefär 15 %. Även om en dosjustering inte krävs ska ropinirol-dosen titreras individuellt, under noggrann övervakning av tolerabiliteten, tills optimalt kliniskt svar ha uppnåtts. Hos patienter 75 år eller äldre kan man överväga långsammare titrering vid initieringen av behandlingen.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) har ingen förändrad utsöndring av ropinirol observerats. Någon dosjustering i denna patientgrupp är därför inte nödvändig.

En studie av användningen av ropinirol hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (patienter som står på hemodialys) har visat att en dosjustering i den här patientgruppen krävs enligt följande: initial dos av ropinirol depottabletter ska vara 2 mg en gång dagligen. Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av ropinirol depottabletter är 18 mg/dag hos patienter som får regelbunden hemodialys. Kompletterande doser efter hemodialys krävs inte (se avsnitt 5.2).

Användningen av ropinirol hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) som inte står på regelbunden hemodialys, har inte studerats.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Ropinostad-depottabletter ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletten kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Ropinostad-depottabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) utan regelbunden hemodialys.
- Nedsatt leverfunktion.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker

Behandling med ropinirol har varit förenad med sömnhet och plötsliga sömnattacker, särskilt hos patienter vid Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan att man är medveten om det och utan förvarning, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Därför patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från

att framföra fordon och hantera maskiner. En minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen bör övervägas.

#### Psykiska eller psykotiska störningar

Patienter med svåra psykiska eller psykotiska störningar eller med sådan sjukdomshistoria ska inte behandlas med dopaminagonister om inte de eventuella fördelarna överväger riskerna.

#### Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom ropinirol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

#### Mani

Patienterna ska regelbundet kontrolleras för utveckling av mani. Patienterna och deras vårdare ska uppmärksammas på att symtom på mani kan uppträda tillsammans med eller utan störd impuls kontroll hos patienter som behandlas med ropinirol. Dosreduktion/gradvis utsättning ska övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling. Nedtrappning av behandlingen rekommenderas därför (se avsnitt 4.2).

#### Snabb gastrointestinal passage

Ropinostad depottabletter är designade för att frisätta läkemedel under en 24-timmarsperiod. Om snabb gastrointestinal passage förekommer finns det en risk för ofullständig frisättning av läkemedel och att läkemedelsrester går ut med avföringen.

#### Hypotension

På grund av risken för hypotension rekommenderas det att blodtrycket kontrolleras framförallt i början av behandlingen hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (speciellt hjärtinsufficiens).

#### Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist har rapporterats med dopaminagonister, inklusive ropinirol (se avsnitt 4.8). Vid utsättning av behandling hos patienter med Parkinsons sjukdom ska ropinirol trappas ned (se avsnitt 4.2). Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll och de som får hög daglig dos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa större risk att utveckla DAWS. Utsättningssymtom kan inkludera apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan ropinirol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om potentiella utsättningssymtom. Patienterna ska följas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av ropinirol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

#### Hallucinationer

Hallucinationer är en känd biverkan av behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienter ska informeras om att hallucinationer kan förekomma.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Ropinostad 2 mg depottabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Ropinostad 4 mg depottabletter innehåller azofärgämnet para-orange (E110) som kan ge allergiska



reaktioner.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan ropinirol och levodopa eller domperidon, varför någon dosjustering inte behöver göras för dessa läkemedel.

Neuroleptika och andra centralt aktiva dopaminantagonister som sulpirid eller metoklopramid kan minska effektiviteten av ropinirol och därför ska samtidig användning av dessa läkemedel undvikas.

Förhöjd plasmakoncentration av ropinirol har observerats hos patienter som behandlats med höga doser östrogen. Hos patienter som redan erhåller hormonell substitutionsterapi kan behandling med ropinirol påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsterapi avbryts eller påbörjas under behandling med ropinirol kan det bli nödvändigt att justera doseringen av ropinirol beroende på det kliniska svaret.

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (med en dos av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter på 2 mg tre gånger dagligen) hos patienter med Parkinsons sjukdom visade att ciprofloxacin ökade  $C_{max}$  och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %, med potentiell risk för biverkningar. Hos patienter som erhåller ropinirol kan dosen därför behöva justeras då andra läkemedel som hämmar CYP1A2, t ex ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller seponeras.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (med en dos av ropinirol filmdragerade [omedelbar frisättning] tabletter på 2 mg tre gånger dagligen) och teofyllin, ett substrat för CYP1A2, hos patienter med Parkinsons sjukdom, sågs ingen förändring av farmakokinetiska parametrar varken för ropinirol eller för teofyllin.

Det är känt att rökning inducerar CYP1A2 metabolism, därför kan dosen behöva justeras hos patienter som börjar eller slutar röka under behandlingen med ropinirol.

Hos patienter som fått vitamin K-antagonister och ropinirol i kombination har fall av obalanserad INR rapporterats. Ökad klinisk och biologisk övervakning (INR) är befogad.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ropinirol saknas. Ropinirolhalterna kan öka gradvis under graviditeten (se avsnitt 5.2).

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Eftersom den potentiella risken för människa är okänd rekommenderas det att inte använda ropinirol under graviditet annat än då den potentiella fördelen för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Ropinirol och dess metaboliter har visat sig överföras till mjölken hos digivande råttor. Det är okänt om ropinirol och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ropinirol bör inte användas hos ammande mödrar, eftersom det kan hämma laktationen.

##### Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av ropinirol på fertilitet hos människa. I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation, men inga effekter sågs på hanråttor (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, sömnhet och/eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om att avstå från att framföra fordon eller utföra andra aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan försätta dem själva eller andra i risk för allvarlig skada eller livsfara (t.ex. vid hantering

av maskiner), tills dess att sömnattackerna och sömnigheten har upphört (se avsnitt 4.4).

## 4.8 Biverkningar

Rapporterade biverkningar är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Det har noterats om dessa biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar som monoterapi eller tilläggsterapi till levodopa.

Frekvenserna anges som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats med antingen ropinirol depottabletter (långsam frisättning av läkemedel) eller ropinirol filmdragerade tableter (omedelbar frisättning av läkemedel) i kliniska prövningar vid Parkinsons sjukdom i doser upp till 24 mg/dag eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

	Monoterapi	Tillägsbehandling
<b>Immunsystemet</b>		
Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner (bl.a. urtikaria, angioödem, utslag, klåda)	
<b>Psykiska störningar</b>		
Vanliga	Hallucinationer	
		Konfusion
Mindre vanliga	Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) inklusive delirium, vanföreställningar och paranoia.	
Ingen känd frekvens	Störd impuls kontroll: patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive Ropinostad (se avsnitt 4.4).	
	Mani (se avsnitt 4.4)	
	Aggressivitet*, Dopaminergt dysregleringssyndrom	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
Mycket vanliga	Sömnighet	Sömnighet**
	Svimning	Dyskinesi***
Vanliga	Yrsel (inklusive vertigo), plötsligt insomnande	
Mindre vanliga	Överdriven sömnighet dagtid	
<b>Vaskulära sjukdomar</b>		
Vanliga		Postural hypotension, hypotension
Mindre vanliga:	Postural hypotension, hypotension	
<b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>		
Mindre vanliga	Hicka	
<b>Magtarmkanalen</b>		
Mycket vanliga	Illamående	Illamående****
Vanliga	Förstoppning, halsbränna	
	Kräkningar, buksmärtä	
<b>Lever och gallvägar</b>		

Ingen känd frekvens	Leverpåverkan, framförallt förhöjda leverenzymvärden
<b><i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i></b>	
Ingen känd frekvens	Spontan erektion
<b><i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i></b>	
Vanliga	Perifera ödem
	Benödem
Ingen känd frekvens	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta. *****

- \* Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner så väl som impulssymtom.
- \*\* Sömnighet har rapporterats som mycket vanlig i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med direktfrisättande tabletter och som vanlig i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med depottabletter.
- \*\*\* Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda under den initiala titreringen av ropinirol. Kliniska prövningar har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen på dyskinesi (se avsnitt 4.2).
- \*\*\*\* Illamående har rapporterats som mycket vanligt i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med direktfrisättande tabletter och som vanligt i kliniska prövningar vid kombinationsbehandling med depottabletter.
- \*\*\*\*\* Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtomen av ropinirol överdosering är relaterade till den dopaminerga aktiviteten. Sådana symtom kan lindras genom adekvat behandling med dopaminantagonister såsom neuroleptika eller metoklopramid.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminagonister, ATC-kod: N04BC04

#### Verkningsmekanism

Ropinirol är en icke-ergolin D2/D3 dopaminagonist som stimulerar striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol lindrar dopaminbristen som karakteriserar Parkinsons sjukdom genom att stimulera striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol verkar på hypotalamus och hypofysen för att hämma prolaktinutsöndringen.

#### Klinisk effekt

En 36-veckors, dubbelblind, crossoverstudie med tre perioder, i monoterapi, på 161 patienter med Parkinsons sjukdom i tidig fas visade att ropinirol depottablett var lik med ropinirol filmdragerad (omedelbar frisättning) tablett när det gällde primär endpoint, förändring från baseline av behandlingen enligt Unified Parkinson's

Disease Rating Scale (UPDRS) motor score (en 3-punktsmarginal för icke underlägsenhet definierades på UPDRS motor score). Den justerade medelskillnaden mellan ropinirol depottablett och ropinirol filmdragerad (omedelbar frisättning) tablett vid studiens endpoint var -0,7 poäng (95 % CI: [-1,51, 0,10],  $p=0,0842$ ).

Efter direkt byte till en liknande dos av den alternativa tablettformuleringen fanns ingen skillnad i biverkningsprofilen och färre än 3 % av patienterna krävde en dosjustering (alla dosjusteringar var ökning med en dosnivå. Ingen patient krävde en dosminskning.).

En 24-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie av ropinirol depottablett hos patienter med Parkinsons sjukdom som inte optimalt kontrollerades på levodopa visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlägsenhet över placebo på den primära endpointen, ändring från baseline av "off" under vaken tid (justerad genomsnittlig skillnad mellan behandlingarna -1,7 timmar (95 % CI: [-2,34, -1,09],  $p<0,0001$ ). Detta bekräftades av sekundära effektivitetsparametrar för ändring från baseline av total vaken tid "on" (+1,7 timmar (95 % CI: [1,06, 2,33]),  $p<0,0001$ ) och total vaken tid "on" utan besvärliga dyskinesier (+1,5 timmar (95 % CI: [0,85, 2,13]),  $p<0,0001$ ). Att notera: det fanns inga tecken på en ökning från baseline i vaken tid "on" med besvärliga dyskinesier vare sig från dagboksdata eller från UPDRS-posterna.

#### Studie av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

En ingående QT-studie på friska frivilliga män och kvinnor som fick doser på 0,5; 1; 2 och 4 mg ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter en gång dagligen visade en maximal ökning av QT-intervallets duration vid 1 mg på 3,46 millisekunder (point estimate) jämfört med placebo. Den övre gränsen av det 95 %-iga ensidiga konfidensintervallet för den största medeffekten var mindre än 7,5 millisekunder. Effekten av ropinirol vid högre doser har inte systematiskt utvärderats. Tillgängliga kliniska data från en ingående QT-studie tyder inte på någon risk för QT-förlängning vid ropinirol-doser upp till 4 mg/dag. En risk för QT-förlängning kan inte uteslutas eftersom ingen ingående QT-studie på doser upp till 24 mg/dag har utförts.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Biotillgängligheten för ropinirol är cirka 50 % (36–57 %). Efter oral tillförsel av ropinirol depottabletter ökar plasmakoncentrationerna långsamt, varvid en mediantid till  $C_{max}$  mellan 6 och 10 timmar i allmänhet erhålls.

I en steady-state-studie fick 25 patienter med Parkinsons sjukdom 12 mg ropinirol depottabletter en gång dagligen. En måltid med högt fettinnehåll ökade den systemiska exponeringen för ropinirol med i genomsnitt 20 % för AUC och 44 % för  $C_{max}$ .  $T_{max}$  fördröjdes med 3,0 timmar. Dessa förändringar har sannolikt ingen klinisk relevans (t ex ökad incidens av biverkningar).

Den systemiska exponeringen för ropinirol är jämförbar för ropinirol depottabletter och ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter baserat på samma dagliga dos.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av ropinirol är låg (10-40 %). I enlighet med dess höga lipofilitet har ropinirol en stor distributionsvolym (ca 7 liter/kg).

### Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner via CYP1A2-metabolism och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Huvudmetaboliten är åtminstone 100 gånger mindre potent än ropinirol vad beträffar den dopaminerga aktiviteten testad i djurmodeller.

### Eliminering

Ropinirol elimineras från den systemiska cirkulationen med en genomsnittlig halveringstid på omkring 6 timmar. Ökningen av systemisk exponering ( $C_{max}$  och AUC) för ropinirol är ungefär proportionell över det terapeutiska doseringsintervallet. Ingen förändring av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepad oral tillförsel. Stora interindividuelle variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats. Efter steady-state-tillförsel av ropinirol depottabletter var den interindividuelle variabiliteten för  $C_{max}$  mellan 30 % och 55 % och för AUC mellan 40 % och 70 %.

### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med Parkinsons sjukdom och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion har inga förändringar i farmakokinetiken för ropinirol observerats.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får regelbunden hemodialys, är oralt clearance för ropinirol reducerat med ungefär 30 %. Oralt clearance av metaboliterna SKF-104557 och SKF-89124 var också reducerat med ungefär 80 % respektive 60 %. Därför är den rekommenderade maximala dosen begränsad till 18 mg/dag hos dessa patienter med Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2).

### Graviditet

Fysiologiska förändringar under graviditeten (inklusive minskad CYP 1A2-aktivitet) förväntas gradvis leda till en ökad systemisk exponering av ropinirol för modern (se även avsnitt 4.6).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Reproduktionstoxicitet

I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation på grund av ropinirols prolaktinsänkande effekt. Det bör noteras att prolaktin inte är nödvändigt för implantation hos människan.

Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i doser som var toxiska för modern resulterade i minskad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ungefär 2 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos [MRHD]) ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildade tår vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger den högsta AUC vid MRHD). Inga teratogena effekter kunde ses hos råttor vid 120 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta AUC vid MRHD) och ingen påverkan på organogenesen hos kanin när ropinirol administrerades ensamt vid 20 mg/kg (9,5 gånger genomsnittligt humant  $C_{max}$  vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (4,8 gånger genomsnittlig human  $C_{max}$  vid MRHD) administrerat till kaniner i kombination med oralt levodopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av tår än enbart levodopa.

### Toxicitet

Toxicitetsprofilen bestäms i huvudsak av ropinirols farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation. Hos endast albinoråttor har näthinne degenerering observerats i en långtidsstudie med den högsta dosen (50 mg/kg/dag) och var förmodligen relaterad till en ökad ljusexponering.

### Genotoxicitet

Genotoxicitet har inte observerats i den vanliga uppsättningen av *in vitro* - och *in vivo* -testerna.

### Karcinogenicitet

Två-årsstudier på mus och råttor med doser upp till 50 mg/kg/dag visade inga tecken på karcinogenicitet hos mus. De enda ropinirolrelaterade skadorna på råttor var Leydig-celhyperplasi och testikeladenom orsakade av ropinirols prolaktinhämmande effekt. Dessa skador är att betrakta som arts specifika fenomen och utgör ingen risk vid klinisk användning på människa.

### Säkerhetsfarmakologi

*In vitro* -studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar.  $IC_{50}$  är 5-faldigt högre än den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (24 mg/dag), se avsnitt 5.1.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Ammoniometakrylatsampolymer, typ B  
Hypromellos  
Natriumlaurilsulfat  
Kopovidon  
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

*Ropinostad 2 mg depottabletter:*

Laktosmonohydrat  
Hypromellos (E 464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Röd järnoxid (E 172)

*Ropinostad 4 mg depottabletter:*

Titandioxid (E 171)  
Hypromellos (E 464)  
Makrogol 400  
Indigokarmin (E 132)  
Para-orange (E 110)

*Ropinostad 8 mg depottabletter:*

Titandioxid (E 171)  
Hypromellos (E 464)  
Makrogol 400  
Röd järnoxid (E 172)  
Svart järnoxid (E 172)  
Gul järnoxid (E 172)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första öppnandet: 168 dygn.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

*Ropinostad 2 mg depottabletter:*

Ropinostad finns att få i vita ogenomskinliga PVC/PCTFE-aluminiumfolieblister med 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eller 168 tabletter eller vita ogenomskinliga HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock och torkmedel med 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eller 168 tabletter.

*Ropinostad 4 mg depottabletter:*

Ropinostad finns att få i vita ogenomskinliga PVC/PCTFE-aluminiumfolieblister med 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eller 168 tabletter eller vita ogenomskinliga HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock och torkmedel med 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eller 168 tabletter.

*Ropinostad 8 mg depottabletter:*

Ropinostad finns att få i vita ogenomskinliga PVC/PCTFE-aluminiumfolieblister med 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eller 168 tabletter eller vita ogenomskinliga HDPE-burkar med barnskyddande skruvlock

och torkmedel med 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eller 168 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

2 mg: 29459

4 mg: 29460

8 mg: 29461

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 3.10.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 7.9.2015

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.5.2023